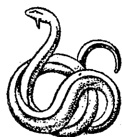
PROF. DR FRANCISZEK ADAMANIS
Profesor Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Poznaniu

CHEMIA LEKÓW

WYDANIE III
POPRAWIONE I UZUPEŁNIONE



WARSZAWA 1961
PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

Redaktor odpowiedzialny: *R. Wallewein*
Redaktor techniczny: *J. Wałęka*
Korektor: *H. Czeraszkiewicz*

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH — WARSZAWA 1960

Wydanie III. Nakład 3.205 egz. Objętość 58,0 a. w. = 52,5 a. d. Papier ilustracyjny kl. V, 70×100/16, 70 g/m². Oddano do składania 1. VI. 60 r. Podpisano do druku 19. X. 60 r. Druk ukończono w listopadzie 60 r. Nr zam. 2037 z 2. VI. 60 r. Wz-15.

CIESZYŃSKA DRUKARNIA WYDAWNICZA — CIESZYN, UL. POKOJU NR 1

Cena zł 58.—

PRZEDMOWA

Przy układaniu materiału do niniejszego wydania miałem dwie drogi do wyboru: omawianie leków według klasyfikacji chemicznej, albo też, jak w poprzednich wydaniach — według klasyfikacji farmakologicznej. Klasyfikacja chemiczna nasuwa już pewne wątpliwości co do umieszczenia danego leku w określonej grupie związków, ponadto zaś powoduje konieczność omawiania obok siebie leków o różnym działaniu farmakologicznym. Trudności tych unika się przy klasyfikacji farmakologicznej, która pozwala na uwypuklenie zależności działania związku na ustrój od jego budowy chemicznej. Zresztą książka przeznaczona jest dla czytelnika zaznajomionego z podstawami chemii, a więc nie zachodzi konieczność omawiania klasyfikacji chemicznej. Przyjmując klasyfikację farmakologiczną nie zrezygnowałem jednak z chemicznego uporządkowania materiału w poszczególnych grupach leków.

FR. ADAMANIS

SPIS TREŚCI

I. WSTĘP

Problem zwalczania chorób za pomocą leku zajmuje myśl ludzką od zarania dziejów.

Lek, z greckiego *pharmakon,* w swym rozwoju historycznym pochodzi z otaczającej przyrody, a więc ze świata mineralnego, roślinnego i zwierzęcego. Podawany on był pierwotnie niewątpliwie w postaci naturalnej, nie zmienionej. Tym rodzajem leku zajmuje się obecnie przede wszystkim f a r m a k o g n o z j a, nauka o surowcach roślinnych i zwierzęcych.

W miarę rozwoju cywilizacji lek-surowiec zostaje poddawany przeróbce, przybiera postać wygodniejszą w zastosowaniu i skuteczniejszą w działaniu. Teoretyczne uzasadnienie przeróbki surowców zawdzięczamy Galenowi z Pergamu (r. 131—201). Opierając się na spostrzeżeniu, że działanie leku zależy w znacznej mierze od jego postaci, Galen wprowadził proszki jako nową postać, gdyż „co pomoże położenie na skórę plastra w postaci dużych ziarn, względnie łykanie korzenia mandragory bez uprzedniego rozdrobnienia?" Galen twierdził również, że każdy surowiec zawiera jedno tylko ciało czynne obok substancji balastowych. Usunięcie tego balastu przy zachowaniu ciała działającego podniesie skuteczność leku. Wynikiem tych rozważań było wprowadzenie do lecznictwa odwarów, soków itp. przetworów.

Myśl wypowiedziana przez Galena zostaje podjęta przez jego następców. Z biegiem czasu powstaje nowa gałąź wiedzy f a r m a c j a g a l e n o w a — nauka zajmująca się przygotowaniem leków — przetworów z surowców mineralnych, roślinnych lub zwierzęcych.

Dalszy etap rozwoju nauki o lekach stanowi wyodrębnienie z surowców roślinnych zawartych w nich ciał czynnych, przewidzianych jeszcze przez Galena. Etap ten zapoczątkował aptekarz francuski Derosne, który w roku 1803 otrzymał z opium krystaliczne ciało „sól opium", nazwane później narkotyną. W roku następnym aptekarz francuski Seguin wyodrębnił z opium inne ciało krystaliczne — dzisiejszą morfinę. Prace te stanowią zapoczątkowanie f a r m a c j i c h e m i c z n e j, czyli chemii farmaceutycznej, nauki zajmującej się lekami będącymi jednolitymi związkami chemicznymi — indywiduami chemicznymi, wyodrębnionymi z surowców roślinnych lub zwierzęcych albo otrzymywanymi na drodze syntetycznej.

Te trzy działy stanowią podstawy dzisiejszej nauki o lekach

farmakognozja — zajmująca się surowcami roślinnymi i zwierzęcymi,

farmacja galenowa — zajmująca się przetworami z surowców mineralnych, roślinnych lub zwierzęcych i

farmacja chemiczna — zajmująca się prostym, jednolitym związkiem, stosowanym jako lek.

II. HISTORIA ROZWOJU NAUK CHEMICZNO-FARMACEUTYCZNYCH

Farmacja chemiczna stanowi dział chemii stosowanej. Zajmuje się ona wyłącznie lekiem prostym, to jest będącym jednolitym związkiem chemicznym, metodami jego syntezy lub otrzymywania z surowców naturalnych, metodami oczyszczania, identyfikacji i oznaczania, wykrywaniem zanieczyszczeń i zafałszowań, ustalaniem warunków przechowywania. Poza tym zajmuje się poszukiwaniem nowych leków oraz ich działaniem na ustrój.

Historia chemii wiąże się ściśle z historią lecznictwa, a więc i z farmacją chemiczną. Z najstarszych zachowanych dokumentów wynika, że leczeniem zajmowano się już od zarania dziejów ludzkości. Umiejętność obserwacji przyrody była wówczas tak daleko posunięta, że jeszcze dziś zadziwia nas trafność niektórych ówczesnych spostrzeżeń.

W papirusie egipskim sprzed 4000 lat podany jest np. sposób leczenia kurzej ślepoty przez wcieranie choremu soku z wątroby wołowej. Fakt ten został wyjaśniony naukowo dopiero w XX wieku. Okazało się mianowicie, że chorobę tę wyleczyć można przez podawanie choremu witaminy A. Dziś wiemy, że witamina ta zawarta jest między innymi w wątrobie wołowej.

Od wielu wieków znany jest sposób leczenia tak zwanego darcia w nogach. Leczenie polegało na wkładaniu nóg chorego do worka, zawierającego wilgotne liście wierzby. Dziś gościec leczymy pochodnymi kwasu salicylowego, które, jak sama nazwa *(Salix)* wskazuje, występują w wierzbie.

Mimo to nie można było mówić o nauce chemii czy farmacji, ponieważ teoretyczne poglądy na procesy chemiczne były wtedy oparte nie na doświadczeniu, lecz na spekulacji myślowej. Np. według Empedoklesa z Agrigentu (450 rok) materia składa się z czterech elementów: ognia, wody, powietrza i ziemi. Oczywiście pod tymi elementami rozumiano tylko pewne właściwości, jak gorąco, zimno, wilgotność i suchość. Różnorodność

ciał polegać miała na różnych stosunkach ilościowych, w jakich te cztery elementy występowały obok siebie.

Według tych poglądów, przez odpowiednie zmiany stosunków ilościowych wymienionych czterech elementów, można było przekształcić jedne ciała w drugie, a więc i metale nieszlachetne w metale szlachetne, przede wszystkim w złoto.

Gorączkowe poszukiwania metody otrzymania złota z metali nieszlachetnych rozpoczynają się w III—IV wieku. W okresie tym, trwającym do XV wieku, powstała alchemia. Sama nazwa chemia pochodzi od koptyjskiego wyrazu *chemi* — czarny, symbolu tajemnicy, rzeczy ukrytych. Ta nazwa została później przez kapłanów egipskich użyta do oznaczania czarnego, urodzajnego mułu nilowego w odróżnieniu od czerwonej, nieurodzajnej ziemi pustyni. Ponieważ czarny muł nilowy był dawcą wszelkiego dobra, przeto stał się symbolem istnienia. Wszystko co ma powstać, powinno przejść przez czarność, stąd nauka przekształcania ciał otrzymała nazwę sztuki czarnej, czyli chemii. W okresie arabskim (VII wiek) do wyrazu chemia dodano rodzajnik *al.*

Mechanizm przekształcania metalu nieszlachetnego w złoto wyobrażali sobie alchemicy w następujący sposób: metal nieszlachetny trzeba najpierw przeprowadzić odpowiednią metodą w czerń, to jest pozbawić go indywidualnych właściwości i otrzymać w ten sposób pramaterię. Następnie za pośrednictwem specjalnego czynnika, należy nadać otrzymanej pramaterii właściwości inne, odpowiadające metalowi szlachetnemu. Tym specjalnym czynnikiem miał być „kamień filozoficzny", poszukiwany przez alchemików w ciągu całych wieków, a jako pojęcie wprowadzony jeszcze przez Arystotelesa jako niematerialny element piąty *„essentia quinta"* — „kwintesencja", znany później jako „kamień mędrców", „lek trzeciegu rzędu". Ten tajemniczy czynnik miał być równocześnie obdarzony cudownymi właściwościami uzdrawiania i odmładzania.

Według ówczesnych poglądów arabskich materia składa się z dwóch tylko elementów: rtęci — składnika niepalnego, lecz lotnego, oraz z siarki — składnika palnego i lotnego. Wszystkie metale różnią się między sobą tylko ilościowym składem: metale szlachetne zawierają więcej rtęci, metale nieszlachetne więcej siarki. Oczywiście nie chodzi tu o elementy rtęć i siarkę w dziesiejszym znaczeniu, lecz o pewne ich właściwości. To samo dotyczy później wprowadzonego elementu trzeciego — soli, oznaczającego rozpuszczalność.

Alchemia w Polsce miała wielu przedstawicieli. Do głośniejszych należy Wincenty Kowski (zm. w 1488 roku), który zostawił traktat o doświadczeniach z antymonem: *Tractatus de prima materia veterum lapidis philosophorum.*

Najsłynniejszym alchemikiem polskim był Michał Sędziwój (1566—1646), znany w Europie jako *Sendivogius Polonus.* Nazwisko jego zostało uwiecznione w Pradze. W jednej z sal zamku na Hradczanach, gdzie Sę-

dziwój miał dokonać fabrykacji złota, widnieje napis: „*Faciat hoc quisquam alius, quod fecit Sendivogius Polonus*". Sędziwój pozostawił między innymi dzieło: *Cosmopolitani novum lumen chymicum*. Praca ta drukowana w r. 1604 w Pradze doczekała się 30 wydań i była tłumaczona na szereg języków europejskich.

W Rosji mianem *ałchimist* oznaczono chemika aptecznego. Pierwszym takim chemikiem był Tichon Ananjin lub Tichon Ałchimist (1669).

Jakkolwiek alchemicy nie osiągnęli zamierzonego celu, to jednak wnieśli do chemii szereg cennych zdobyczy, jak poznanie ciał nowych, opracowanie wielu metod pracy: destylacji, sączenia, krystalizacji itp.

Z wystąpieniem Paracelsusa (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus Paracelsus von Hohenheim, 1493—1541) rozpoczyna się nowa era w rozwoju chemii. Okres ten nosi nazwę okresu jatrochemii (od greckiego wyrazu *jatros* — lekarz) i zaprzęga chemię w służbę zdrowia, żarzucając dotychczasowe czołowe zagadnienie otrzymywania złota na korzyść wprowadzenia przetworów chemicznych do lecznictwa. Paracelsus zużytkował wszystkie wykryte przez alchemików związki chemiczne do celów leczniczych, przyjmując, że mają one takie same wartości, jakie mają stosowane dotychczas leki roślinne. Zbadał on pod względem działania fizjologicznego prawie wszystkie znane w owym czasie związki chemiczne i dlatego można go uważać za twórcę chemii farmaceutycznej. Zachowując światopogląd alchemików nadał jednak trzem elementom: siarce, rtęci i soli odmienne, niematerialne znaczenie. Elementy te miały być przedstawicielami sił abstrakcyjnych, mianowicie siarka — istota palności odpowiadać miała duszy w ustroju człowieka, rtęć — istota sublimacji — duchowi, a sól — istota trwałości — ciału. Te trzy składniki występują w każdym ustroju w pewnym ściśle określonym stosunku. Lek zawiera również te trzy elementy, a zadaniem jego jest przywrócenie zachwianej harmonii w chorym ustroju.

W odróżnieniu od Galena istotę czynną leku widział Paracelsus nie w materialnym składniku, lecz w pewnej sile dynamicznej — *arcanus*, którą rozpoznać można często ze znamion nadanych przez naturę — *signa naturae*. Znamiona te miały stanowić wskazówki przydatności danego surowca w lecznictwie. Oset miał być lekiem przeciwko bólom kłującym, jaskółcze ziele z powodu żółtego zabarwienia soku — lekiem przy cierpieniach żółci, żółte zabarwienie szafranu wskazywało na jego przydatność w leczeniu żółtaczki, świecące robaczki świętojańskie — przeciwko chorobom oczu itd. Według nauki Paracelsusa siły naturalne leku można było doprowadzić do maksimum skuteczności przez odpowiednie przetworzenie surowca.

Z biegiem czasu, w miarę zwiększania się gromadzonego materiału, wyłaniają się przed chemią nowe zadania. Przekształca się ona z alchemii i jatrochemii w naukę zajmującą się budową związków chemicznych, to znaczy rozkładaniem ciał złożonych na elementy proste oraz otrzymywa-

niem ciał złożonych z tych prostych elementów. Teoria alchemików i jatrochemików już nie wystarczają do wyjaśnienia najczęściej obserwowanych zjawisk, jak palenie, rdzewienie. Trzeba było przeto budować nowe teorie. Palenie się i rdzewienie według starożytnych poglądów polegać miało na wydzielaniu materii ognistej zawartej w każdej palnej substancji. Do tego poglądu wraca w roku 1702 lekarz Stahl (1659—1734). Każde ciało palne według niego jest związkiem, składającym się z części palnej i części niepalnej. Przy spalaniu składnik palny uchodzi, pozostaje składnik drugi, niepalny. Część palną nazywa Stahl flogistonem od greckiego wyrazu *phlogistos* — spalony, stąd teoria ta otrzymała nazwę teorii flogistonu.

Z ciał spalonych, a więc pozbawionych flogistonu, można według Stahla otrzymać ciało pierwotne, wyjściowe przez ponowne doprowadzenie do pozostałego drugiego składnika flogistonu. Tak np. żelazo rdzewiejąc oddaje swój flogiston i przechodzi w ciało proste odflogistonowane żelazo (dzisiejszy tlenek). Z rudy, a więc odflogistonowanego żelaza, przez związanie jej z flogistonem można otrzymać związek (dzisiejsze żelazo metaliczne). Spalać się mogą tylko ciała złożone. Ponieważ metale ulegają spaleniu (rdzewieniu), przeto są one ciałami złożonymi.

Zawartość składnika palnego, flogistonu, jest różna w każdej substancji. Od stosunku ilościowego flogistonu do składnika niepalnego zależy większa lub mniejsza palność ciał. Bogata we flogiston miała być siarka, dająca po spaleniu, odflogistonowaniu, kwas siarkowy:

siarka — flogiston = kwas siarkowy

Sadze uważano za prawie czysty flogiston, gdyż po spaleniu nie pozostawiały drugiego, niepalnego składnika. Otrzymanie czystego metalu przez ogrzewanie rudy z węglem stanowiło potwierdzenie tego poglądu.

Teoria flogistonu utrzymała się do końca XVIII wieku. Miała ona wielu zwolenników wśród wybitnych uczonych. Odkrywcy tlenu Scheele i Priestley byli zwolennikami tej teorii, uważając tlen za odflogistonowane powietrze.

Według teorii flogistonu ciała przy spalaniu oddają jedną część składową — flogiston, powinny zatem tracić na wadze. Nie było to zgodne ze spostrzeżeniami R. Boyle'a (1627—1691), który stwierdził, że po spaleniu ciała przybierają na wadze. Niesłuszność teorii flogistonu wykazał M. W. Łomonosow (1711—1765).

Mimo swych błędnych założeń, teoria flogistonu przyczyniła się jednak do wyjaśnienia procesów dziś nazywanych utlenianiem i redukcją. Ustaliła równorzędność procesów spalania, gnicia, oddychania, rdzewienia.

Poszukiwanie składników substancji złożonych doprowadziło w końcu XVIII wieku do ustalenia, że wszystkie ciała składają się z elementów

prostych — pierwiastków materialnych, których liczba jest ograniczona. Wykrywanie tych pierwiastków oraz ustalanie praw rządzących nimi stanowiło w rozwoju chemii dalszy etap, którego punktem kulminacyjnym stało się uszeregowanie pierwiastków w układ okresowy przez genialnego uczonego rosyjskiego D. I. Mendelejewa w roku 1869.

Badania prowadzono wówczas tylko nad związkami nieorganicznymi. Co się tyczy substancji pochodzenia organicznego, to wiedziano, że składają się one również z tych samych pierwiastków chemicznych, sądzono jednak, że związki te mogą być wytworzone tylko przez ustrój żywy, dysponujący rzekomo pewną szczególną siłą, *vis vitalis,* konieczną do syntezy tych ciał. Zapatrywanie to zostało podważone przez Wöhlera w r. 1828 w wyniku otrzymania przez niego mocznika na drodze syntetycznej z ciał nieorganicznych.

Wielką zasługą D. I. Mendelejewa jest nie tylko ustawienie pierwiastków w grupy w porządku wzrastających ciężarów atomowych. Układ periodyczny pierwiastków pozwolił przewidzieć istnienie nieznanych jeszcze w tym czasie pierwiastków (np. ekakrzem) i w ten sposób pobudził twórczą myśl naukowców. Doprowadziło to w konsekwencji do odkrycia zjawisk promieniotwórczości, do badań nad budową atomów.

Podwaliny pod przemysł farmaceutyczny oraz barwników stworzył N. N. Zinin (1812—1890) przez opracowanie syntezy aniliny. Badania nad zależnością pomiędzy właściwościami fizyko-chemicznymi substancji a jej działaniem biologicznym prowadził A. M. Butlerow (1826—1886). Do zasług Butlerowa należy również wykrycie chinoliny w cząsteczce chininy oraz przeprowadzenie syntezy pochodnych chinoliny.

Udział Polaków w rozwoju chemii i farmacji był niemały. Do czołowych przedstawicieli należeli:

Jędrzej Śniadecki (1768—1859), profesor chemii i farmacji w Wilnie. Jego zasługą jest wprowadzenie polskiego słownictwa chemicznego. Wyodrębnił on poza tym nowy pierwiastek *Vestium,* późniejszy ruten.

Jan Fryderyk Wolfgang (1772—1859), profesor farmacji w Wilnie

Józef Celiński (1779—1832), farmaceuta, wydał książkę „Farmacja” w 2 tomach.

Karol Olszewski (1846—1915) i Zygmunt Wróblewski (1845—1888); obaj ci uczeni skroplili po raz pierwszy azot, tlen i tlenek węgla.

Marceli Nencki (1847—1901) wykrył heminę i podał jej wzór strukturalny. Przeprowadził syntezę salolu.

Stanisław Kostanecki (1860—1910) wyjaśnił budowę barwników roślinnych grupy flawonu i opracował ich syntezę.

Maria Skłodowska-Curie (1867—1934) wykryła i wyodrębniła polon i rad.

Jan Zaleski (1868—1932), profesor chemii farmaceutycznej w Warszawie, prowadził badania nad barwnikiem krwi wraz z M. Nenckim, u którego był asystentem.

Leon Marchlewski (1869—1946) wykazał podobieństwo pomiędzy chlorofilem a hemoglobiną.

Dokumentami odzwierciedlającymi rozwój chemii leków są farmakopee, urzędowe lekospisy, wydawane w poszczególnych państwach co pewien okres czasu.

Producentem leku był początkowo aptekarz. Odpowiedzialność, jaką ponosił za wydany lek, zmuszała go do wytwarzania tego leku we własnym laboratorium, gdyż w braku odpowiednich metod analitycznych (wykrywania i sprawdzania tożsamości) mógł on odpowiadać tylko za lek wyprodukowany przez siebie samego. Tego wymagały zresztą farmakopee, podając niemal dla każdego preparatu sposób jego otrzymywania. Wskutek tego laboratorium apteczne stało się placówką syntetyczno-badawczą, laboratorium chemicznym i brało żywy udział w rozwoju chemii. Wystarczy tylko przypomnieć, że Scheele, Proust, Vauquelin, Sage, Pelletier, Caventou i wielu innych byli farmaceutami, że wykrycia tlenu, fluoru, chloru, bromu, jodu, alkaloidów itd. dokonali farmaceuci.

Z biegiem czasu jednak, w miarę rozwoju chemii i przemysłu chemicznego wytwarzanie leków w aptece stało się zajęciem nierentownym, a nawet uciążliwym. Już w IV wydaniu Farmakopei Pruskiej z roku 1827 poczyniono pewne odstępstwa od wymagania przyrządzania leków w aptece, mianowicie: trudne do otrzymania *composita* mogą być przygotowane w fabrykach. Późniejsze VI wydanie Farmakopei Pruskiej z roku 1846 wymaga już przygotowywania w aptece tylko tych *composita*, dla których podaje przepisy otrzymywania. To samo widać w kolejnych wydaniach Farmakopei Francuskiej. Kiedy farmakopea, wydana w roku 1818, podaje prawie dla wszystkich preparatów chemicznych metody ich otrzymywania, wydanie z roku 1926 podaje tylko 26 metod otrzymywania na 333 preparaty chemiczne. Aptekarz przekształca się powoli z wytwórcy leków raczej w ich sprzedawcę. Ponieważ obecnie lek jest wytwarzany przeważnie poza apteką, a odpowiedzialność ciąży nadal na aptekarzu, przeto musi on umieć ocenić wartość wydawanego leku. Dlatego w miejsce znikających przepisów otrzymywania w farmakopeach zjawiają się metody identyfikowania, sprawdzania tożsamości i ilościowego oznaczania leków oraz metody wykrywania zawartych w nich zanieczyszczeń i ewentualnych zafałszowań. Nie wszystkie jednak apteki rezygnują z pracy syntetycznej. Niektóre z nich rozbudowują swoje laboratoria i przekształcają się w fabryki farmaceutyczne. W Polsce w ten sposób powstają firmy: Spiess, Klawe, Karpiński, Gessner, a za granicą: Merck, Poulenc i inne.

Synteza preparatów farmaceutycznych przechodzi do laboratoriów badawczych, gdzie równocześnie opracowuje się naukowe podstawy chemii leków.

Jednym z głównych bodźców rozwoju tej dziedziny było odkrycie Pasteura (1822—1895), że przyczyną chorób zakaźnych są drobnoustroje. Umożliwiło to następnie sztuczne zakażanie zwierząt doświadczalnych,

a co za tym idzie, dokładne obserwowanie przebiegu danej choroby w jej czystej postaci. W wyniku podobnych doświadczeń wykryto możliwość bezpośredniego działania niektórych leków na sam zarazek chorobotwórczy. W ten sposób obok środków podawanych w celu podtrzymania sił odpornościowych chorego ustroju, wprowadzono związki działające na czynniki chorobotwórcze. Odtąd chemię leków można podzielić na dwa działy:

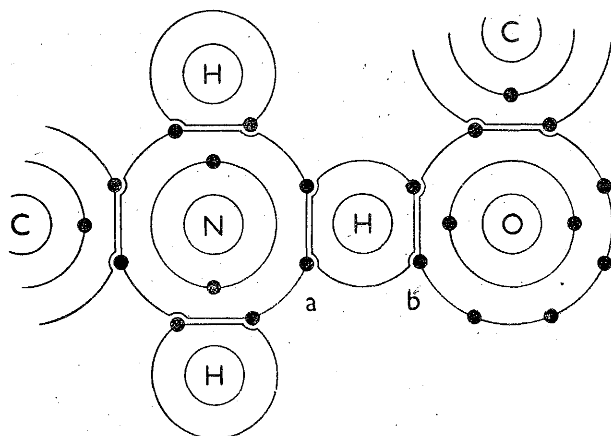
1. Leki działające na poszczególne narządy ustroju,
2. Leki działające na czynniki chorobotwórcze — leki chemoterapeutyczne.

Takie leki, jak rtęć i arsen znane były i stosowane od dawna, dopiero teraz jednak stwierdzono ich bezpośrednie działanie na pasożyty. W wyniku badań chemoterapeutycznych wprowadzono do lecznictwa specyfiki do zwalczania kiły, śpiączki, zimnicy itd.

Do rozwoju chemii leków przyczyniło się następnie wykrycie przez Butlerowa i Wyszniegradskiego zależności między właściwościami fizykochemicznymi substancji a jej działaniem biologicznym. Schmiedeberg w roku 1885 stwierdza, że działanie nasenne i narkotyczne związane jest z obecnością grup węglowodorowych w cząsteczce danego związku. Odkrycie to staje się podstawą wprowadzenia do lecznictwa uretanu etylowego, paraldehydu i wodnika amylenu. Naukowe podstawy chemoterapii stwarza P. Ehrlich (1909), zastosowując teorię barwników Witta do wyjaśnienia działania leków. Według Witta właściwości barwiące substancji chemicznych zależą od ugrupowań atomowych występujących w cząsteczce. Substancja lecznicza musi zawierać w swej cząsteczce pewne ugrupowania atomowe: toksoforowe, czyli grupy działające, oraz auksotoksowe, czyli grupy zaczepne (odpowiednie do grup chromoforowych i auksochromowych wprowadzonych przez Witta). Grupy toksoforowe wywierają swoiste działanie na czynniki chorobotwórcze, jak np. na spirochety, plazmodia, trypanosomy itd. Grupami działającymi mogą być różne ugrupowania atomowe oraz tak zwane pierwiastki chemoterapeutyczne, do których obecnie zaliczamy następujące: Cu, Ag, Au, Hg, Ga, In, V, Ta, As, Bi, Sb, Te, J, Ru, Rh, Pd, Os, Ir, Pt.

Sama obecność grup działających nie wystarcza jednak do wystąpienia właściwości leczniczych. Działanie leku występuje dopiero po jego zaczepieniu się w ustroju. Dlatego musi on zawierać w swojej cząsteczce jeszcze grupy zaczepne. Zaczepnie działać mogą ugrupowania atomowe, które stykając się z chorymi tkankami lub z czynnikami chorobotwórczymi dają z nimi pewne, mniej lub więcej trwałe związki, jak np. akonityna z mięśniem sercowym (Burridge) lub kwas bromooctowy z toksyną błoniczą (Genevois i Mandillon). Takimi właściwościami zaczepnymi mogą się odznaczać grupy $—NH_2$ i $—OH$. Ich działanie można wytłumaczyć na podstawie teorii Lewisa-Langmuira, według której wiązanie między dwoma atomami następuje zawsze za pomocą elektronów. W wiązaniu kowalentnym

wiążące parę stanowią elektrony różnych atomów. Wiążąca para elektronów jest więc wspólna dla obu związanych atomów. W grupie aminowej —NH_2 atom azotu wiąże się z trzema atomami: z jednym atomem węgla i dwoma atomami wodoru. Każdy z wiążących atomów udziela atomowi azotu po jednym elektronie. W ten sposób liczba elektronów na powłoce zewnętrznej atomu azotu zostaje uzupełniona do ośmiu — najwyższej możliwej liczby elektronów na ostatniej powłoce. Z tych ośmiu elektronów sześć w postaci trzech par elektronowych bierze udział w wiązaniach kowalentnych. Pozostaje jedna para nie biorąca udziału w żadnym wiązaniu. Jest to tak zwana samotna lub swobodna para elektronów, która w pewnych warunkach może brać udział w łączeniu się atomów. W tym jednak przypadku oba elektrony wiążące pochodzić będą od tego samego atomu. Jest to więc wiązanie innego rodzaju — wiązanie koordynacyjne.



Schemat wiązania grupy aminowej z grupą wodorotlenową: *a* — wiązanie koordynacyjne; *b* — wiązanie kowalentne (atomowe).

Pierwsza powłoka elektronowa każdego atomu zawiera normalnie najwyżej dwa elektrony. W pewnych jednak warunkach atom wodoru może uzupełnić tę ilość do czterech, przyjmując taką właśnie samotną parę elektronów. Powstaje wówczas typ związku przyłączeniowego, zwanego również związkiem addycyjnym, cząsteczkowym. Przykładem tego jest wiązanie występujące w chlorku amonowym NH_4Cl, a raczej $NH_3.HCl$, ponieważ oba wiążące elektrony w tym przypadku pochodzą od atomu azotu, atom wodoru posiada wtedy na swej powłoce cztery elektrony. W przypadku grupy wodorotlenowej zaczepność jej tłumaczy się obecnością atomu wodoru, który może przyjąć na swoją powłokę samotną parę elektronów i wytworzyć związek cząsteczkowy.

Postępy w metodach badań i syntezy chemii organicznej również sprzyjają rozwojowi chemii leków. Poznanie budowy chemicznej szeregu leków pochodzenia naturalnego, możliwość wprowadzenia do cząsteczki lub usu-

wania z niej różnych ugrupowań atomowych pozwala wykryć jakościowe działanie farmakodynamiczne poszczególnych grup chemicznych. Wyłania się możliwość, przynajmniej teoretyczna, syntetycznego otrzymywania leku o właściwościach z góry przewidzianych. Na tej podstawie już w roku 1888 wprowadzono do lecznictwa sulfonale, jako grupę leków nasennych. W roku 1903 przykre w swym działaniu sulfonale wyparte zostały przez inną grupę leków nasennych — pochodne kwasu barbiturowego. Leki te otrzymane zostały przez E. Fischera i J. V. Meringa na podstawie założenia, że działanie nasenne grupy etylowej zostanie wzmocnione przez połączenie jej z mocznikiem.

Triumfem tego kierunku badań było wykrycie miejscowo znieczulających właściwości grupy benzoilowej w kokainie, co doprowadziło do syntetycznego otrzymania stowainy — namiastki kokainy (Fourneau 1904). W wyniku tych badań do lecznictwa wprowadzono szereg syntetycznych leków o działaniu miejscowo znieczulającym. Zagadnienie zależności działania farmakologicznego od budowy chemicznej związku dalekie jest jeszcze od ostatecznego rozwiązania. Znane są bowiem związki o różnej budowie chemicznej, które wykazują podobne działanie farmakodynamiczne i odwrotnie, związki o budowie chemicznej podobnej, wykazujące różne działanie farmakodynamiczne. Bliższe porównanie badanych substancji nasuwa wniosek, że dla działania farmakodynamicznego miarodajna jest nie tyle budowa chemiczna, ile właściwości fizyko-chemiczne rozpatrywanych ciał. Zmiany w budowie chemicznej cząsteczki wpływające na jej właściwości fizyko-chemiczne powodują równocześnie zmiany w działaniu farmakodynamicznym. Wspólna właściwość fizyko-chemiczna może więc łączyć w działaniu farmakodynamicznym ciała o różnej budowie chemicznej. Taką wspólną właściwością fizyko-chemiczną jest np. rozpuszczalność substancji w lipoidach i w wodzie, współczynnik podziału w tych płynach jest charakterystyczny dla działania narkotycznego (lipoidalna teoria narkozy Overtona i Meyera). Fluorescencja jest również cechą fizyko-chemiczną łączącą ciała pod względem działania farmakodynamicznego. W roku 1935 Oesterlin spostrzegł, że leki malariobójcze mają fluorescencję niebieską, piroplazmobójcze — czerwoną, a trypanosomobójcze — zieloną. W ten sposób dochodzimy do obecnego etapu rozwoju chemii leków, etapu wprowadzenia do niej metod fizyko-chemicznych.

W latach 1935—1939 stwierdzono, że lek może brać czynny udział w procesach przemiany materii, w procesach biochemicznych, przebiegających w organizmie czy w komórce. Odkrycie to doprowadziło do właściwego poglądu na istotę choroby i przyczyniło się do wprowadzenia tak zwanego biochemicznego leczenia choroby.

III. LEK I LECZNICTWO

Procesy życiowe, charakteryzujące ustrój żywy, przebiegają w nim z wielką prawidłowością. Każde zachwianie tej prawidłowości, tej równowagi, prowadzi niezmiennie do stanu zwanego chorobą. Do przywrócenia prawidłowego funkcjonowania chorego organizmu potrzebna jest wówczas interwencja z zewnątrz, to co powszechnie nazywamy leczeniem.

W walce z chorobą lekarz dysponuje szeregiem środków objętych wspólną nazwą „czynniki terapeutyczne" albo „środki terapeutyczne" względnie „środki lecznicze". Zależnie od natury zastosowanych środków dzielimy je na dwie grupy:

1. fizyczne środki lecznicze.
2. chemiczne środki lecznicze.

1. Fizyczne środki lecznicze. Do tej grupy zaliczamy wyzyskiwane w lecznictwie zjawiska fizyczne, jak np. elektryczność, albo właściwości fizyczne pewnych ciał, np. promieniotwórczość izotopów. Leczenie za pomocą tych środków, tak zwana fizykoterapia, obejmuje zabiegi za pomocą:

a) wody — hydroterapia, czyli wodolecznictwo,
b) ciepła — termoterapia, czyli ciepłolecznictwo,
c) światła — helioterapia, czyli światłolecznictwo,
d) elektryczności — elektroterapia, czyli elektrolecznictwo,
e) czynności mechanicznych — leczenie medyko-mechaniczne.

2. Chemiczne środki lecznicze. Tu należą ciała chemiczne stosowane w lecznictwie na skutek ich właściwości chemicznych i farmakodynamicznych. Wszystkie ciała chemiczne wprowadzane do ustroju można znów podzielić na kilka grup, zależnie od spełnianej przez nie roli, tj. na:

a) środki spożywcze — substancje, stanowiące materiał budulcowy dla ustroju lub dostarczające mu energii cieplnej.

b) leki — ciała zdolne do przywrócenia prawidłowego funkcjonowania chorego ustroju lub złagodzenia przebiegu choroby.

c) trucizny — ciała, które po wprowadzeniu do ustroju mogą zmieniać lub burzyć jego prawidłowe funkcjonowanie.

Między środkami spożywczymi, lekami i truciznami nie ma ścisłej granicy, ponieważ jedna i ta sama substancja zależnie od szeregu okoliczności może być zarazem środkiem spożywczym, lekiem lub nawet trucizną. Przykładem tego jest chlorek sodowy, który w postaci soli kuchennej stanowi środek spożywczy, w postaci roztworu fizjologicznego podawany jest czasami jako lek, a wprowadzony do ustroju w zbyt wielkiej ilości może wywołać objawy zatrucia w postaci gorączki, a więc jest wtedy trucizną.

Istotna różnica pomiędzy tymi ciałami zależy od roli spełnianej przez nie w ustroju oraz od dawki, w jakiej wprowadza się je do ustroju. Dawka

oznacza ilość podanej substancji. Zależnie od wywołanego efektu rozróżniamy następujące dawki:

1. D a w k a o b o j ę t n a, to taka maksymalna ilość danej substancji, która wprowadzona do ustroju nie wywoła jeszcze żadnego działania farmakodynamicznego. Substancje, których dawka obojętna jest bardzo mała, nazywamy silnie działającymi. Do nich należą między innymi trucizny. Substancje, których dawka obojętna jest bardzo duża, nazywamy ciałami obojętnymi.

2. D a w k a l e c z n i c z a *(dosis curativa* — dawka terapeutyczna), to najmniejsza ilość wprowadzonej do ustroju substancji, która wywołuje już efekt leczniczy. Stanowi ona tę ilość substancji, która osłabia czy pobudza prawidłowe działanie ustroju, albo atakuje drobnoustroje, nie szkodząc ustrojowi nosiciela.

3. D a w k a t r u j ą c a *(dosis toxica* — dawka toksyczna), to ilość substancji, która wprowadzona do ustroju wywołuje niebezpieczne objawy zatrucia, nie powodując jednak śmierci.

4. D a w k a z n o s z o n a *(dosis tolerata, dosis subletalis)*, to największa ilość substancji, która wywołuje powstanie objawów zatrucia, nie powodując śmierci. Między najmniejszą dawką trującą a dawką znoszoną istnieje następująca różnica: dawka trująca jest minimalną dawką wywołującą już objawy zatrucia, dawka znoszona jest maksymalną dawką trującą, której przekroczenie może spowodować śmierć.

5. D a w k a ś m i e r t e l n a *(dosis letalis)* — najmniejsza ilość substancji, która wprowadzona do ustroju powoduje śmierć.

Siłę działania leku chemoterapeutycznego wyraża się współczynnikiem chemoterapeutycznym. Jest to stosunek dawki leczniczej do dawki znoszonej:

$$\text{współczynnik chemoterapeutyczny} = \frac{\textit{dosis curativa}}{\textit{dosis tolerata}}$$

W praktyce istnieje jeszcze d a w k a m a k s y m a l n a l e k o s p i s u, jest to dawka, oznaczająca ilość danej substancji, która może być podana choremu. Dawki te farmaceuta musi dobrze pamiętać, gdyż nie wolno mu ich przekraczać.

Co to są leki?

Są to substancje, które mogą zastąpić, uzupełnić lub zmienić w ustroju ciała brakujące, a niezbędne do uregulowania zmienionych funkcji, czy też ich wzmożenia, lub zdolne do niszczenia czynników chorobotwórczych.

Rabuteau lekami nazywa takie ciała, które mają właściwości doprowadzenia chorego ustroju do stanu prawidłowego funkcjonowania, lub które mogą usuwać albo zobojętniać ciała obce, szkodliwe dla ustroju.

Wydział Farmaceutyczny w Paryżu wydał w dniu 3 czerwca 1943 roku na żądanie Ministerstwa Zdrowia następującą definicję leku: „Pod nazwą l e k należy rozumieć wszystkie surowce, substancje lub kompozycje stosowane w celu leczenia choroby lub jej zapobiegania".

Zachwianie równowagi procesów życiowych w ustroju powoduje chorobę. Nie zawsze jednak to zachwianie równowagi wymaga interwencji zewnętrznej, każdy bowiem ustrój posiada w sobie pewną zdolność do samoleczenia się — autoterapii. Wiemy z życia codziennego, że w lekkich chorobach, np. w katarze, powrót do zdrowia następuje najczęściej bez pomocy lekarza. Czynnikami samoleczenia, czyli siłami odpornościowymi ustroju są np.: gorączka — wzrost temperatury ciała, oraz leukocytoza — gromadzenie się białych ciałek krwi, leukocytów w zagrożonych częściach tkanek. Poważną rolę w samoleczeniu odgrywają również ciała ochronne wytwarzane przez organizm.

Idealną terapią jest więc leczenie tego rodzaju substancjami, które ustrój wytwarza sam w walce z chorobą, lecz których w danej chwili nie może wytworzyć w dostatecznej ilości. Ten sposób leczenia nazywa się terapią podstawienia, czyli terapią substytucji i obejmuje leczenie za pomocą szczepionek i surowic, jak również podawania hormonów w leczeniu pewnych objawów nieprawidłowego działania gruczołów.

Terapia podstawienia jest szczególnym przypadkiem terapii etiologicznej, zmierzającej przede wszystkim do usunięcia przyczyny choroby, a więc do leczenia swoistego. O działaniu swoistym, ściśle rzecz biorąc, można mówić tylko wtedy, kiedy lek jest przystosowany do zwalczania jednego tylko czynnika chorobotwórczego, np. toksyny tężcowej. Nie każde jednak leczenie etiologiczne jest leczeniem swoistym. Sulfonamidy np. są lekami całkowicie etiologicznymi, nie mają jednak działania swoistego, ponieważ hamują rozwój paciorkowców i gronkowców, chociaż nie z tą samą intensywnością.

Najliczniejszą grupę stanowią leki stosowane w tzw. terapii objawowej — terapii symptomatologicznej. Jak już z samej nazwy wynika, terapia ta zajmuje się przede wszystkim objawami, nie troszcząc się o przyczyny choroby. Leki stosowane w tej terapii nie mają więc działania swoistego przeciw określonej chorobie usuwają one tylko jej objawy. Tę grupę leków dzielimy na:

1. leki o działaniu dynamiczno-organotropowym,
2. leki o działaniu statycznym.

Leki dynamiczno-organotropowe zostosowane w pewnych dawkach wywołują wykrywalne zmiany w pracy narządów. Przy zaburzeniach czynnościowych danego narządu mogą one przywrócić prawidłowe jego funkcjonowanie. Do leków tych należą np.: glikozydy naparstnicy, jako leki sercowe; lobelina jako środek pobudzający ośrodek oddechowy; apomorfina, jako środek pobudzający ośrodek wymiotny; eter i chloroform jako środki porażające ośrodkowy układ nerwowy. Tego rodzaju substancje działają więc selektywnie, tzn. wybiórczo na jeden narząd. Nie wyklucza to oczywiście możliwości ich ubocznego działania na narządy inne.

L e k i s t a t y c z n e różnią się od dynamiczno-organotropowych tym, że ich działanie pozostaje do pewnego stopnia ukryte, nie wywołują one widocznych zmian funkcjonalnych. Efekt farmakodynamiczny uwidocznia się dopiero po wywołaniu podniety, której wynik będzie inny niż w przypadku nieobecności leku statycznego. Tak np. działanie alkaloidów sporyszu na ciśnienie krwi nie będzie bezpośrednio widoczne. Jeżeli jednak zaraz po zastosowaniu sporyszu podamy adrenalinę, wówczas ciśnienie krwi ulegnie obniżeniu. Normalnie adrenalina powoduje podniesienie się ciśnienia krwi.

Zarówno działanie dynamiczne, jak i statyczne polega na zmianach w protoplazmie komórkowej i dlatego istotnej różnicy między tymi lekami nie ma. Według Heubnera przy działaniu leków statycznych zmiana stanu funkcjonalnego „alobioza" nie jest widoczna. Może ona być doprowadzona do stanu prawidłowego „eubiozy" z pomocą naturalnych sił ustroju lub leków. Jeżeli zachwiany stan nie wróci do prawidłowego funkcjonowania, wówczas może dojść do choroby „patobiozy".

Przy wprowadzaniu do ustroju leków działających statycznie bardzo często spostrzegamy wzrost odporności. Ponieważ takie środki atakują na ogół protoplazmę, a więc nie mają selektywnego działania na pewne narządy, przeto są one n i e s w o i s t e. Z tego powodu mówi się czasami o n i e s w o i s t e j t e r a p i i b o d ź c o w e j (np. koloidoterapia), lub też o a k t y w o w a n i u p r o t o p l a z m y.

Lek w postaci gotowej, podawanej choremu, nazywamy lekarstwem. Postać leku ma również duże znaczenie, przeto dla każdego konkretnego przypadku należy dobrać najbardziej odpowiednią. Nie jest równoznaczne np., czy podamy chininę w postaci *Tinctura Chinae,* czy też w postaci tabletek lub pigułek. Herbatki i nalewki zawierają nie tylko zasadniczo działające ciała czynne, lecz również ciała towarzyszące, które wpływają na charakter działania. W wielu przypadkach należy zatem stosować nie czyste substancje, lecz przetwory galenowe zawierające tę substancję. W innych znów przypadkach pożądany wynik leczniczy może być osiągnięty tylko stosowaniem substancji czystej.

Stosując kilka farmakodynamicznie czynnych ciał należy pamiętać o tym, że mogą one wzajemnie na siebie oddziaływać. Istnieją substancje, które nie mogą być podawane obok siebie, ponieważ tworzą mieszaniny nie zgadzające się, tzw. n i e z g o d n o ś c i r e c e p t u r o w e — *incompatibilia. Liquor Ammonii anisatus* np. nie może być mieszany z solami alkaloidów, ponieważ jako zasada wytrąca nierozpuszczalne w wodzie alkaloidy. Sole metali ciężkich mogą również wytrącać alkaloidy. Siarczany nie mogą być łączone z solami ołowiu, ponieważ wytrącałby się siarczan ołowiu. Soli żelaza nie należy stosować z fenolami lub z przetworami zawierającymi ciała garbnikowe. Nie miałoby większego sensu łączenie leków pobudzających pewne funkcje z lekami hamującymi te same funk-

cje. Zjawiska tego rodzaju nazywamy antagonizmem leku. Przez kombinowanie odpowiednio dobranych leków można jednak wzmocnić działanie pożądane a osłabić działanie niepożądane — uboczne. Przykładami mogą być weramon, salipiryna itp.

W mieszaninie leków otrzymujemy niekiedy zsumowanie, a nawet wzmożenie działania. Według reguły Bürgiego działanie leków sumuje się wtedy, kiedy łączone składniki posiadają ten sam sposób działania i podobny punkt zaczepienia. Jeżeli nie zgadzają się one co do punktu zaczepienia lub co do sposobu działania, wówczas możliwe jest wzmożenie działania, to jest otrzymanie efektu większego od sumy działania poszczególnych składników. Zjawisko to nazywamy synergizmem. Reguła Bürgiego umożliwia tzw. syntezę farmakodynamiczną, to znaczy dobieranie leków w taki sposób, aby uzyskać wzmożenie działania. Umożliwia to nie tylko stosowanie mniejszych dawek, lecz również usunięcie ewentualnego działania ubocznego i reakcji alergicznych. W niektórych surowcach, jak np. naparstnica, opium, mamy prawie optymalne kombinacje ciał czynnych i z tego powodu produkty naturalne w wielu przypadkach przewyższają w działaniu wyodrębnione z nich związki czyste.

Jak z tego wynika, racjonalna terapia lekami możliwa jest tylko przy dokładnej znajomości przebiegu choroby oraz działania stosowanego leku. Momenty te uwzględnia medycyna oficjalna. Obok niej istnieje szereg tzw. systemów leczenia, nie zawsze opartych na przesłankach naukowych.

Wielu zwolenników ma homeopatia i tzw. biochemia. Twórcą homeopatii był lekarz Samuel Hahnemann (1755—1834). System swój opracował on na podstawie spostrzeżenia dokonanego na samym sobie. Spostrzegł on mianowicie, że kora chinowa — lek przeciwgorączkowy — wywołała u niego zjawienie się gorączki. Doprowadziło to do sformułowania pierwszego podstawowego prawa homeopatii: *similia similibus curentur*. A więc leki wywołujące w zdrowym ustroju pewne objawy chorobowe leczą choroby, którym towarzyszą te same objawy. Zasada ta stanowi nawrót do spostrzeżenia Hipokratesa: „To co wywołuje chorobę, leczy również tę samą chorobę", czyli, że dwie podobne choroby występujące równocześnie leczą się wzajemnie. Z wystąpieniem Hahnemanna rozpoczęto badania objawów chorobowych wywoływanych przez różne leki.

Drugie podstawowe prawo homeopatii głosi, że działanie małych dawek środka leczniczego wprowadzonego do chorego ustroju usuwa objawy, jakie wywołują duże dawki tego samego leku w ustroju zdrowym. Stąd wniosek, że choroby leczy się małymi dawkami tych leków, które w dużych dawkach u ludzi zdrowych wywołują objawy danej choroby. Hahnemann wygłosił następnie pogląd, że przez odpowiednie rozcieńczanie leków do dziesiętnych lub setnych odsetka można substancję „odmaterializować". Na siłę życiową lek taki działać będzie jedynie przez energię dynamiczną *„dynamis"*, a więc przez tzw. potencjonowanie — dynamizację.

„Biochemia" (Schüssler 1857—1898) przyjmuje, że choroba polega na zaburzeniu mineralnej przemiany materii, może więc być wyleczona przez podawanie odpowiednich ciał nieorganicznych.

IV. ENZYMY, HORMONY I WITAMINY

Do leków tych należą takie związki, które ustrój wytwarza sam, a które potrzebne mu są do normalnego funkcjonowania poszczególnych organów lub do walki z chorobą. Substancje te powstają w ustroju w wyniku procesów biochemicznych. W przypadku, kiedy związki te nie mogą być wytworzone przez ustrój w ogóle względnie w dostatecznej ilości, wówczas powstają zaburzenia w funkcjonowaniu odpowiednich narządów. Zaburzenia te można leczyć przez wprowadzenie do ustroju tego rodzaju substancji. Do związków, wytwarzanych przez ustrój, a kierujących pewnymi funkcjami w organizmie, należą enzymy i hormony.

Z enzymami i hormonami wiąże się dalsza grupa związków objętych wspólną nazwą witaminy. Spełniają one w ustroju funkcje zbliżone do enzymów i hormonów, nie są jednak wytwarzane przez organizm i z tego powodu muszą być doprowadzone z zewnątrz.

Wykrycie enzymów, hormonów i witamin miało duże znaczenie w nauce, ponieważ po raz pierwszy pozwoliło wejrzeć w przebieg reakcji biochemicznych odbywających się w ustroju i wytłumaczyć szereg zjawisk życiowych dotychczas niewyjaśnionych. Do takich zagadnień należało wytłumaczenie powstawania związków organicznych. Przyjmowano, że związki te mogą być wytworzone tylko przez organizm żywy, rozporządzający pewną szczególną siłą — siłą życiową — *vis vitalis,* konieczną do powstawania związków organicznych. Teoria ta otrzymała nazwę teorii witalistycznej. Przetrwała ona do połowy XIX wieku, a podważona została przez Wöhlera, który w 1828 roku syntetyzował w laboratorium mocznik. Definitywnie teoria ta upadła między innymi na skutek wykrycia enzymów, hormonów i witamin — ciał wpływających na mechanizm procesów biochemicznych.

Biorąc chronologicznie, pierwszymi poznanymi ciałami z tej grupy były enzymy. Wykrył je Spallanzani w 1783 roku, stwierdziwszy, że sok żołądkowy ptaków rozpuszcza mięso.

Naukę o hormonach — e n d o k r y n o l o g i ę — stworzył Brown-Séquard w 50 latach ubiegłego stulecia. Pierwszym poznanym hormonem była adrenalina, otrzymana w 1901 roku w postaci krystalicznej. Do jej wykrycia przyczynili się również dwaj polscy badacze Cybulski i Szymonowicz.

Najpóźniej stwierdzono istnienie witamin, jakkolwiek awitaminozy, a przede wszystkim szkorbut, znane były od bardzo dawna. Istnienie wita-

min wykazał Bunge, który w 80 latach ubiegłego stulecia, chcąc potwierdzić panujący wówczas pogląd, że pożywienie musi się składać z białka, węglowodanów, tłuszczów, wody i soli mineralnych, przeprowadził doświadczenie, polegające na podawaniu zwierzętom doświadczalnym tych pięciu składników w postaci czystej. Przekonał się on wówczas, że mimo zastosowania najrozmaitszych kombinacji tych składników, zwierzęta ginęły wykazując różnorodne zaburzenia. Z doświadczeń tych wynikał wniosek, że pożywienie złożone z wymienionych składników nie wystarcza do normalnego funkcjonowania ustroju, że w pożywieniu takim brak jakichś substancji, dalszego składnika niezbędnego w pożywieniu, składnika, który później nazwano witaminami.

Wstępem do wykrycia pierwszej witaminy, witaminy B_1, było spostrzeżenie, poczynione przez Eijkmana w 1897 roku, że kury karmione polerowanym ryżem zapadają na zapalenie nerwów, chorobę zwaną u ludzi *beri-beri*. Chorobę tę łatwo można wyleczyć przez karmienie chorych kur ryżem niepolerowanym. Z tego spostrzeżenia wynikał wniosek, że powłoczki ryżu muszą zawierać jakiś czynnik niezbędny w pożywieniu. Składnik ten wyodrębniony został w 1911 roku przez Kazimierza Funka. Otrzymana przez Funka substancja, występująca w łuskach ryżu, zawiera w swej cząsteczce grupę aminową, a ponieważ składnik ten jest koniecznym czynnikiem do normalnego funkcjonowania pewnych organów, przeto otrzymana amina uznana została za aminę konieczną do życia — *amina necessaria ad vitam*, stąd *amina vitae* i ogólna nazwa dla wszystkich tego rodzaju związków *vitae amina* = witamina. Termin witamina nie jest słuszny, ponieważ nie wszystkie witaminy zawierają grupę aminową, a więc nie wszystkie są aminami. Jednakże nazwa ta przyjęła się powszechnie i jest stosowana we wszystkich językach.

Witaminy są to ciała pochodzenia egzogenicznego, to znaczy są doprowadzane z zewnątrz. Są one niezbędne do normalnego funkcjonowania ustroju, lecz ustrój sam nie jest w stanie wytworzyć tych związków, przeto muszą one być podawane choremu. Normalnie człowiek zaopatruje się w te składniki z pożywieniem.

Pomiędzy enzymami, hormonami i witaminami nie ma ścisłej granicy. Hormony są ciałami pochodzenia endogenicznego, to znaczy ustrój sam je wytwarza. Ta różnica nie jest jednak istotna, ponieważ może się zdarzyć, że jedno i to samo ciało może być witaminą i hormonem. Na przykład kwas askorbinowy — witamina C — dla człowieka jest witaminą, gdyż jego organizm kwasu tego nie wytwarza. Organizm psa czy szczura potrafi ciało to syntetyzować, wobec czego dla tych zwierząt kwas askorbinowy byłby według tej nomenklatury hormonem.

Witaminy i hormony są biokatalizatorami i łączą się z fermentami. Podane w małych ilościach katalizują reakcje, zachodzące w żywej komórce. Związek witamin z enzymami występuje również i w tym, że witaminy niekiedy są częścią składową enzymów, stanowią mianowicie właściwą

grupę czynną enzymu — grupę prostetyczną, tak zwany koenzym. Przez połączenie się koenzymu z apoenzymem (nosicielem) białkiem — powstaje enzym właściwy — holoenzym.

A. HORMONY

Hormonami (*hormao* = pobudzam) nazywamy produkty, wytwarzane przez gruczoły wydzielania wewnętrznego, regulujące w ustroju pewne procesy fizjologiczne. Twórcą nauki o hormonach, endokrynologii, jest Brown-Séquard (1856). Termin hormony wprowadził Starling w 1905 r. Do gruczołów produkujących hormony należą:

1. Przysadka mózgowa.

a) przedni płat przysadki wytwarza hormony: wzrostowy, tyreotropowy, kortykotropowy, prolaktynę i inne;

b) tylny płat przysadki wytwarza: oksytocynę i wazopresynę;

c) średni płat przysadki wytwarza hormon melanoforowy.

2. Nadnercza.

a) kora nadnerczy wytwarza glikokortykoidy, mineralokortykoidy.

b) rdzeń nadnerczy wytwarza adrenalinę i noradrenalinę.

3. Trzustka — insulinę.

4. Tarczyca — tyroksynę.

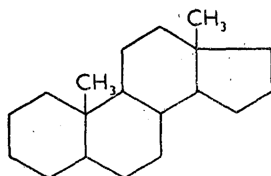
5. Gruczoły płciowe — hormony płciowe — seksageny.

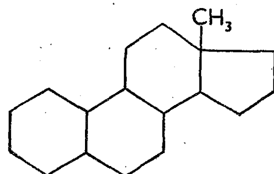
6. Gruczoł przytarczyczny — paratyreoidynę.

1. HORMONY PŁCIOWE — SEKSOGENY

Pierwsze spostrzeżenia nad działaniem hormonów gruczołów płciowych przeprowadził Berthold w 1849 roku. Obecnie wiemy, że hormony te produkuje przedni płat przysadki mózgowej, łożysko oraz gonady. Naturalnym źródłem ich otrzymywania jest mocz ogierów i ciężarnych klaczy.

Pod względem chemicznym hormony płciowe należą do steroidów i wywodzą się od androstanu lub od estranu:



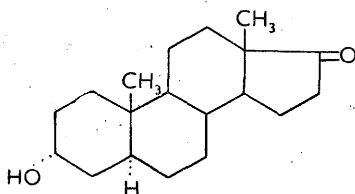


Hormony płciowe dzielimy na męskie — androgeny i żeńskie — gynogeny, a) luteinizujące — gestageny i b) rujotwórcze — estrogeny.

a. Hormony męskie — Androgeny

Hormony męskie wpływają na rozwój męskich narządów płciowych oraz nadają osobnikom męskim wtórne cechy płciowe, decydują również o żywotności spermy. Pod względem budowy chemicznej są one pochodnymi androstanu nie mającymi łańcucha bocznego. Estryfikacja tych hormonów na ogół podnosi i przedłuża ich działanie farmakodynamiczne.

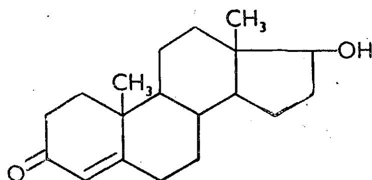
Siłę działania hormonów męskich mierzy się w jednostkach kogucich. Jednostkę kogucią stanowi taka najmniejsza ilość substancji czynnej, która zastrzyknięta serii 4 kapłonów rasy White-Leghorn w ściśle określonych warunkach, wywołuje wzrost całkowitej powierzchni grzebienia o 20%. Powierzchnię grzebienia mierzy się planimetrycznie na fotografii. Jednostkę międzynarodową stanowi 0,1 mg wzorcowego preparatu — androsteronu:



Do stosowanych w lecznictwie hormonów męskich należą:

TESTOSTERON

Testosteron. Δ_4-Androsten-17β-ol-3-on.

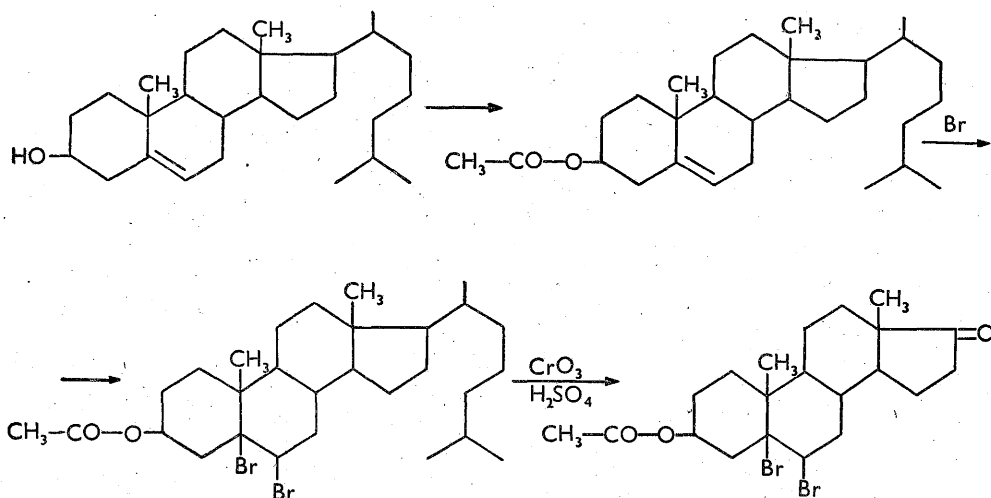



$C_{19}H_{28}O_2$

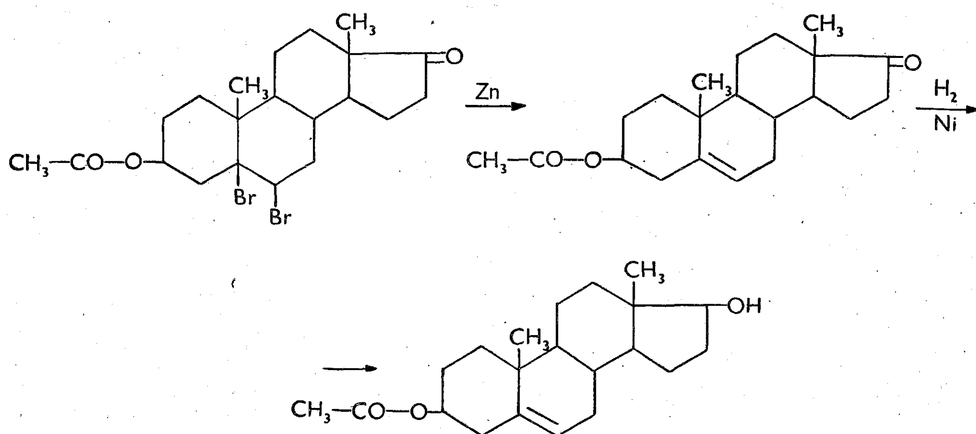
Bezbarwne kryształy lub biały krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. W wodzie prawie nie rozpuszcza się. Rozpuszcza się w 5 częściach alkoholu, w eterze, chloroformie, acetonie, dioksanie.

Temperatura topnienia 152—156°. Roztwór 0,1 g testosteronu w 10 ml dioksanu skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w prawo, przy czym $[\alpha]_D^{20} = +104$ do $+112°$.

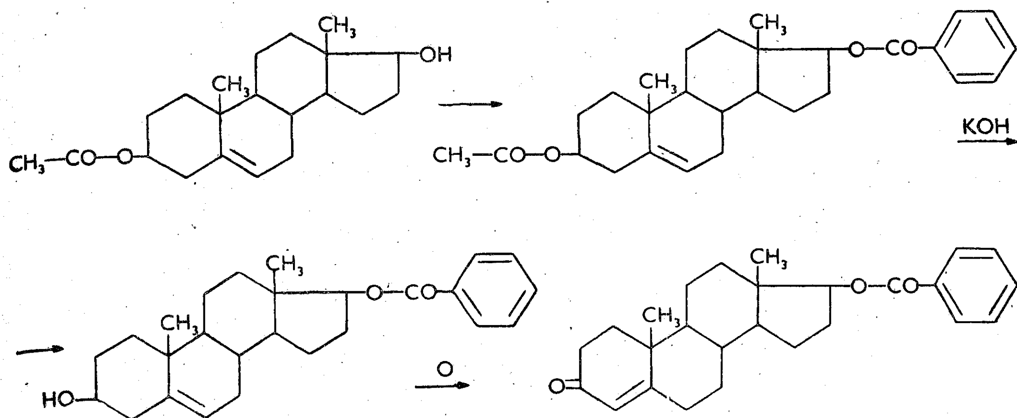
Produktem wyjściowym przy fabrykacji testosteronu jest cholesterol, który po estryfikacji bezwodnikiem kwasu octowego przeprowadza się w dwubromopochodną:



Otrzymany octan dwubromocholesterolu, utleniany kwasem chromowym, daje octan dwubromodehydroandrosteronu, który pod działaniem pyłu cynkowego w temperaturze 20 do 25° przechodzi w octan dehydro-epi-androsteronu. Pochodna ta poddana redukcji wodorem w obecności niklu Raneya daje octan androstendiolu:



W reakcji tej powstaje około 85% izomeru beta i około 15% izomeru alfa. Do syntezy testosteronu potrzebny jest izomer beta. Oddziela się go od izomeru alfa przez benzoilowanie za pomocą chlorku benzoilu, a następnie przez krystalizację z metanolu. Izomer alfa pozostaje w ługu pokrystalicznym, podczas gdy izomer beta wykrystalizowuje. Wyodrębniona beta-pochodna: 3-acetylo-17β-benzoilowa poddana częściowemu zmydlaniu wodorotlenkiem potasowym w środowisku chlorku metylu przechodzi w 17β-benzoesan $\triangle_5$-androsten-3α,17β-diolu:

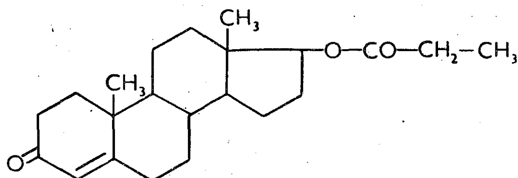


Utlenianie benzoesanu androstendiolu izopropylanem glinowym w środowisku doskonale wysuszonym (metoda Oppenauera) daje benzoesan testosteronu. Zmydlanie otrzymanego estru benzoesowego testosteronu roztworem wodorotlenku potasowego w alkoholu metylowym w temperaturze wrzenia uwalnia testosteron.

Estryfikacja testosteronu podnosi jego rozpuszczalność w olejach. Z tego względu w lecznictwie stosowane są estry, do których należy:

PROPIONIAN TESTOSTERONU

Testosteronum propionatum. Testosteroni propionas. Testoviron. Perandren. Anertan. Agovirin. Neo-Hombreol. 17β-propionoksy-Δ_4-androsten-3-on (FP III).



$C_{22}H_{32}O_3$

Biały lub kremowobiały, krystaliczny proszek nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w spirytusie 95°, acetonie, benzenie, olejach roślinnych. Temp. topn. 118 — 122°. 1% roztwór w dioksanie skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w prawo: $[\alpha]_D^{20}$ + 83 do + 90°.

Ester ten otrzymuje się działaniem bezwodnika kwasu propionowego na testosteron.

Pod względem farmakologicznym propionian testosteronu ma takie samo działanie jak testosteron. Na skutek estryfikacji wzrasta rozpuszczalność związku i wobec tego ulega on szybciej resorpcji.

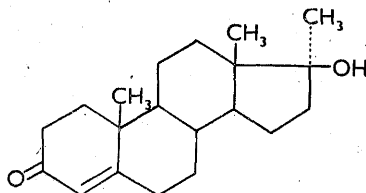
Testosteron i propionian testosteronu podawane są drogą parenteralną. Wprowadzone *per os* nie działają. W lecznictwie stosowane są w postaci

roztworów olejowych i podawane drogą zastrzyków domięśniowych, w dawce od 5 do 25 mg dziennie propionianu.

Do dalszych pochodnych testosteronu, stosowanych w lecznictwie należy:

METYLOTESTOSTERON — *METHYLTESTOSTERONUM*

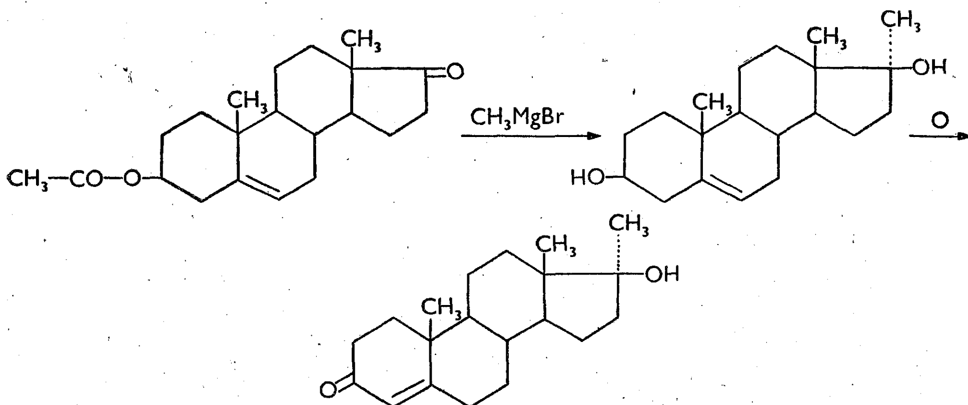
Metandren. 17α-metylo-Δ_4-androsten-17β-ol-3-on



$C_{20}H_{30}O_2$

Białe lub słabożółte kryształy lub krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Praktycznie w wodzie nie rozpuszcza się, rozpuszcza się w spirytusie 95°, metanolu, eterze i w organicznych rozpuszczalnikach. Temp. topn. 162—167°. Roztwór 0,1 g preparatu w 10 ml dioksanu wykazuje $[\alpha]_D^{20} = +79$ do $+85°$.

Otrzymuje się go z cholesterolu, który przeprowadza się jak i przy syntezie testosteronu w octan dehydro-epi-androsteronu. Związek ten pod działaniem bromku metylomagnezowego w roztworze eterowym przechodzi w 17α-metylo-Δ_5-androsten-3α,17β-diol. Otrzymany związek utleniany izopropylanem glinowym (metodą Oppenauera) daje metylotestosteron:



Na działanie testosteronu i metylotestosteronu decydujący wpływ ma przestrzenne ułożenie się grupy wodorotlenowej (grupa hydrofilowa). Czynne preparaty otrzymuje się tylko przy ułożeniu się tej grupy w pozycji beta (pełna kreska), ułożenie się jej w pozycji alfa (kropkowana kreska) daje preparaty nieczynne. Testosteron jest najczynniejszym hormonem tej grupy. Wprowadzenie grupy metylowej (grupa lipofilowa) w pozycji 17 daje lek o bardzo silnym działaniu przy podawaniu *per os*.

Grupa ta zmieniać ma również działanie preparatu: zjawia się mianowicie działanie typu progesteronu.

Oba te preparaty stosowane są w leczeniu niedoczynności gruczołów męskich oraz do zwalczania nadmiernej laktacji. Stosuje się je także do implantacji, np. przy leczeniu nowotworów złośliwych.

b. Hormony żeńskie — Gynogeny

Pod względem budowy chemicznej hormony żeńskie wywodzą się z obu węglowodorów:

1. z androstanu — tu należą hormony ciałka żółtego — hormony luteinizujące, tak zwane gestageny.

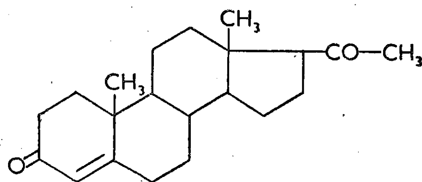
2. z estranu — tu należą hormony występujące w pęcherzykach Graafa, tak zwane hormony rujotwórcze — estrogeny.

a) Hormony luteinizujące — gestageny

Do tej grupy należą:

PROGESTERON — *PROGESTERONUM*

Agolutin. Hormoluton. Lipo-Lutin. Lutein. Lutocyclin. Lutromon. Progestin. Proluton. Syntolutan. Δ_4-Pregnen-3,20-dion. (FP III).

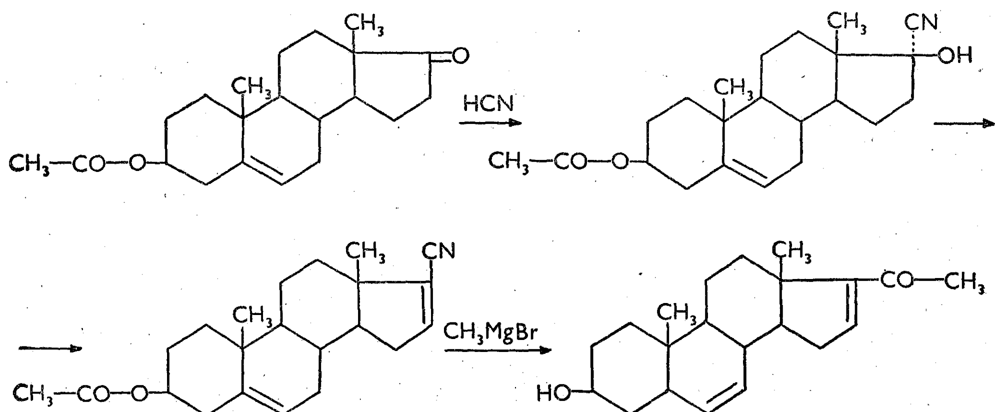


$C_{21}H_{30}O_2$

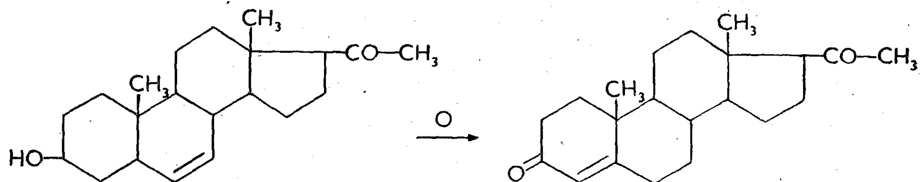
Biały, krystaliczny bezwonny proszek lub bezbarwne kryształy trwałe na powietrzu. Nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w spirytusie, eterze, chloroformie, acetonie, dioksanie. Trudno rozpuszcza się w olejach roślinnych i eterze naftowym. Krystalizuje w dwóch odmianach: rombowej (α-progesteron) o temp. topn. 128,5—130° i w postaci igieł (β-progesteron) o temp. topn. 120—122°. Roztwór 0,2 g progesteronu przyrządzony na gorąco w 10 ml dioksanu wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ + 172 do + 182°.

Otrzymuje się go przez ekstrakcję ciałka żółtego lub łożyska. Syntetycznie można go otrzymać ze stygmasterolu, wyodrębnionego z soi. Stygmasterol jest jednak produktem trudno dostępnym i drogim, dlatego opracowano metodę otrzymywania progesteronu z cholesterolu, który znanymi już metodami przeprowadza się w octan dehydro-epi-androsteronu. Pochodna ta pod działaniem cyjanowodoru, otrzymywanego z cyjanku potasowego i kwasu octowego lodowatego, w temperaturze wrzenia

przekształca się w cyjanohydrynę octanu dehydro-epi-androsteronu. Powstała cyjanohydryna pod działaniem tlenochlorku fosforu odczepia wodę i przechodzi w dehydronitryl androsteronu, który działaniem bromku metylomagnezowego i następnie 50% kwasu octowego przechodzi w dehydropregnenolon:



Dehydropregnenolon redukowany wodorem wobec niklu Raneya przekształca się w pregnenolon, a ten utleniany izopropylanem glinowym (metoda Oppenauera) przechodzi w progesteron:

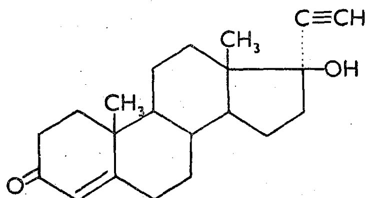


Siłę działania progesteronu mierzy się w jednostkach międzynarodowych, przy czym za jednostkę przyjmuje się 1 mg międzynarodowego preparatu wzorcowego (progesteronu).

Hormon ten zapewnia zawiązanie się jaja i dlatego stosuje się go w przypadkach bezpłodności dziedzicznych, nawykowych poronieniach itd. Podaje się go drogą domięśniową lub przez implantacje. Podany doustnie nie działa.

PREGNENINOLON — *PREGNENINOLONUM*

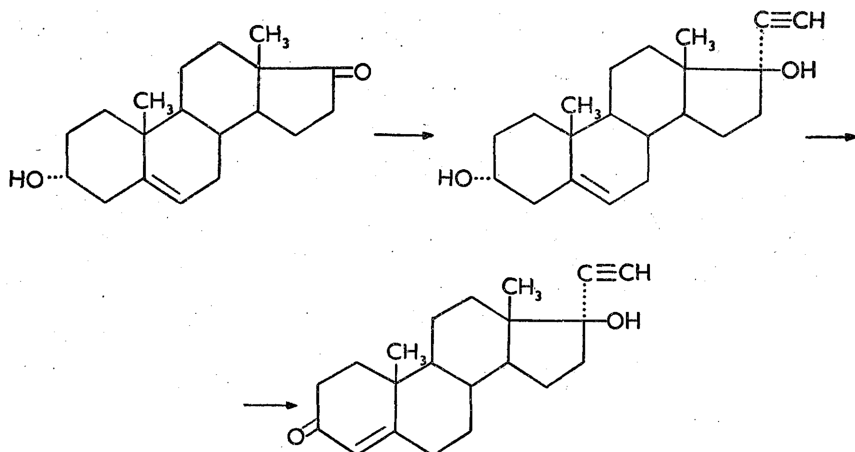
Aethisteronum. Anhydrohydroksyprogesteron. Etynylotestosteron. Geston-Oral. Pregninum. Progesterol. Proluton C. Pronone. 17α-Etynylo-Δ_4-androsten-17β-ol-3-on.



$C_{21}H_{28}O_2$

Biały lub kremowobiały drobnokrystaliczny proszek, prawie bez zapachu i smaku. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w acetonie, spirytusie 95°, eterze, bardzo słabo rozpuszcza się w chloroformie. Temp. topn. 269—275°. Roztwór 0,1 g preparatu w 10 ml dioksanu wykazuje $[\alpha]^{20}_{D}$ +18 do +21°, 0,1 g preparatu w 10 ml pirydyny wykazuje $[\alpha]^{20}_{D}$ +28 do +35°.

Jest to pierwszy syntetycznie otrzymany produkt o właściwościach hormonu ciałka żółtego. Otrzymuje się go z dehydro-epi-androsteronu działaniem acetylenu, najlepiej w ciekłym amoniaku w obecności potasu lub magnezu. Otrzymany w ten sposób etynyloandrostendiol utlenia się metodą Oppenauera do pregneninolonu:



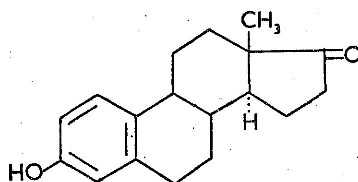
Hormon ten różni się w budowie od hormonów naturalnych tym, że zawiera w swojej cząsteczce grupę etynylową. Ma on działanie progesteronu i jest stosowany w lecznictwie jako jego analog. Przewyższa on jednak progesteron tym, że może być podawany doustnie. Ta właściwość jest związana z obecnością w cząsteczce grupy etynylowej—C≡CH, której wysycenie prowadzi do utraty tej właściwości.

b) Hormony rujotwórcze — estrogeny

Do tej grupy hormonów należą:

ESTRON — *OESTRONUM*

Folliculin. Folikulina. Hormofollin. Menformon. Oestrin. Progynon. Theelin. Estra-1,3,5(10)-trien-3-01-on. (FP III).



$C_{18}H_{22}O_2$

3*

Drobne białe kryształki lub krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. W wodzie prawie nie rozpuszcza się, rozpuszcza się w spirytusie oraz rozcieńczonych wodorotlenkach sodowym i potasowym. Łatwo rozpuszcza się w eterze, chloroformie, acetonie i dioksanie, słabo w olejach roślinnych. Temperatura topnienia 254 do 262°. Roztwór 0,1 g estronu w 10 ml dioksanu na gorąco wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ +158 do +166°.

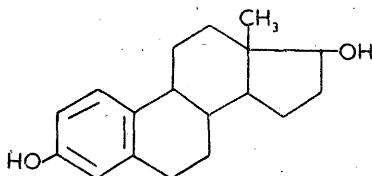
Najbogatszym źródłem otrzymywania estronu jest mocz ciężarnych klaczy.

Siłę działania preparatu oznacza się w jednostkach międzynarodowych. Za jednostkę przyjęto 0,1 γ preparatu standartowego, czyli 1 mg standardu zawiera 10 000 jednostek międzynarodowych.

Estron ogrzewany z 2,5% roztworem β-naftolu w kwasie siarkowym, w temperaturze 100°, a następnie oziębiony — po dodaniu wody daje pomarańczowe zabarwienie, przechodzące przy dalszym ogrzewaniu w czerwone.

ESTRADIOL

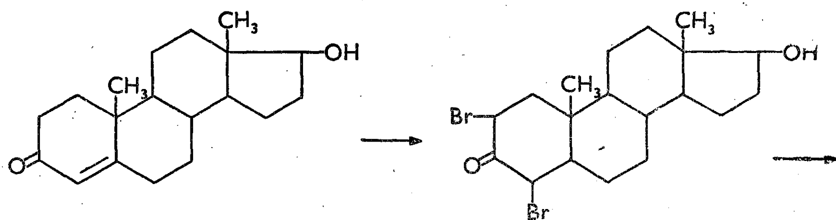
Agofollin. Dihydroestrin. Dimenforman. Dwuhydrofolikulina. Oestergon. Ovocyclin. Progynon DH. Estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol.

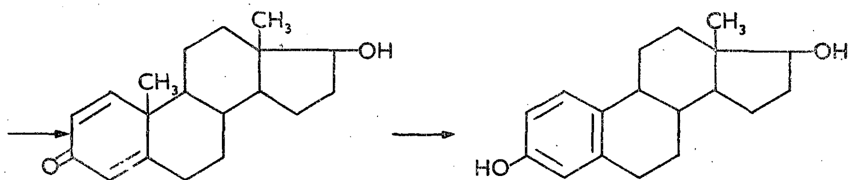


$C_{18}H_{24}O_2$

Biały lub słabożółtawy krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Praktycznie w wodzie się nie rozpuszcza, rozpuszcza się w spirytusie, acetonie, dioksanie, jak również w rozcieńczonych ługach sodowym i potasowym. W olejach roślinnych rozpuszcza się słabo. Temperatura topnienia 173—179°. Roztwór 0,1 g estradiolu w 10 ml dioksanu przyrządzony przez ogrzewanie wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ +76 do +83°.

Hormon ten otrzymuje się syntetycznie z testosteronu, który uwodorniony daje androstanolon. Bromowanie tego produktu prowadzi do dwubromopochodnej, która po odczepieniu bromowodoru za pomocą kolidyny, przechodzi w 1,4-androstandienolon. Ester tego związku ogrzewany w próżni 300° odczepia jedną grupę metylową, przy równoczesnym przegrupowaniu w części fenolowej:



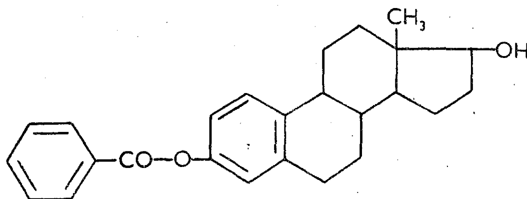


Wyodrębnianie estradiolu następuje poprzez łączenie go z mocznikiem.

Pod względem działania fizjologicznego jest on 5—7-krotnie silniejszy niż estron. Estradiol ma w swojej cząsteczce dwie grupy wodorotlenowe, wskutek tego może tworzyć jedno- lub dwuestry. Z estrów tych w lecznictwie zastosowanie znalazły:

BENZOESAN ESTRADIOLU — *OESTRADIOLUM BENZOICUM*

Oestradiolis monobenzoas. Benzoesan estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diolu. 3-Benzoilo-oksy--17-hydroksy-1,3,5(10)-estratrien (FP III)

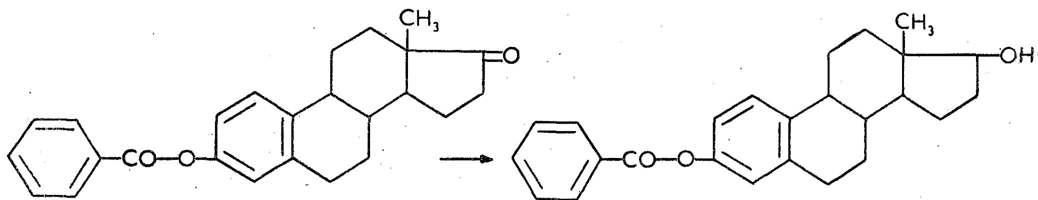


$C_{25}H_{28}O_3$

Bezbarwne lub żółtawe kryształy bez zapachu i smaku. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie. Rozpuszcza się w spirytusie, eterze, acetonie, chloroformie i dioksanie. Trudno rozpuszcza się w olejach roślinnych. Temp. topn. 191—196°.

Roztwór 0,1 g benzoesanu w 10 ml dioksanu skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w prawo $[\alpha]_D^{20}$ +57 do +63°.

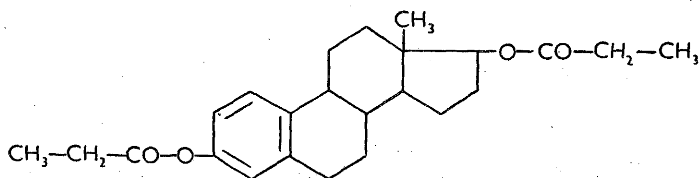
Preparat ten otrzymuje się przez estryfikację estronu i następną redukcję do pochodnej estradiolowej:



Roztwór benzoesanu estradiolu w stężonym kwasie siarkowym jest żółtozielony i daje zieloną fluorescencję.

DWUPROPIONIAN ESTRADIOLU — *OESTRADIOLUM DIPROPIONICUM*

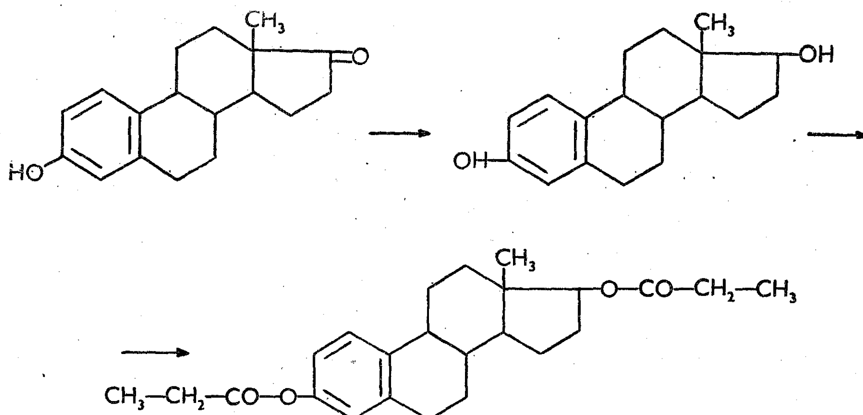
Oestradiolis dipropionas. Dwupropionian estra-1,3,5(10)-trian-3,17-diolu.



$C_{24}H_{32}O_4$

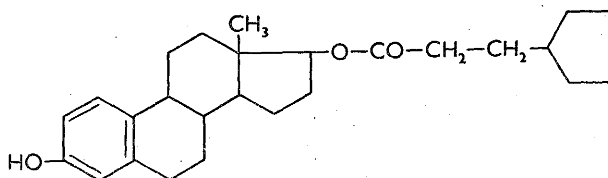
Bezbarwne kryształy bez zapachu. Nie rozpuszcza się w wodzie, słabo rozpuszcza się w alkoholu, rozpuszcza się w acetonie. Temp. topn. 103—105°. Roztwór 0,1 g preparatu w 10 ml dioksanu wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ +57 do +60°.

Otrzymuje się go przez redukcję estronu, a następnie przez estryfikację powstałego estradiolu za pomocą bezwodnika kwasu propionowego i propionianu sodowego.



CYKLOPENTYLOPROPIONIAN ESTRADIOLU

Depofemin. 17-Cyklopentylopropionian estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diolu.

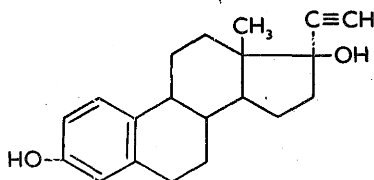


$C_{26}H_{36}O_3$

Ester ten ma takie samo działanie i zastosowanie jak estradiol i inne pochodne rozpuszczalne w tłuszczach. Jednak rozpuszczony w olejach roślinnych wykazuje działanie estrogenowe trwające dłużej aniżeli u benzoesanu względnie propionianu estradiolu.

ETYNYLOESTRADIOL

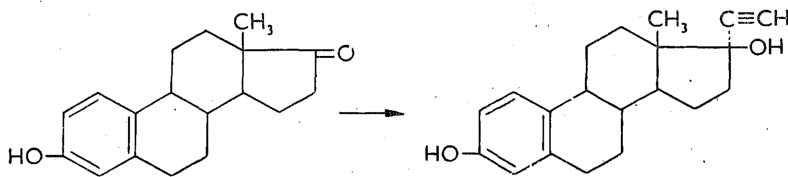
Estinyl. Estigyl. Ethicyclin. 17α-Etynylo-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol.



$C_{20}H_{24}O_2$

Biały drobnokrystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Występuje w dwóch postaciach: jedna o temp. wrzenia 141—146°, a druga 178—184°. Słabo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w acetonie, dioksanie, eterze i w wodnych roztworach wodorotlenków alkalicznych. Roztwór 0,1 g estinylu w 10 ml dioksanu wykazuje skręcalność $[\alpha]_D^{20}$ +1°.

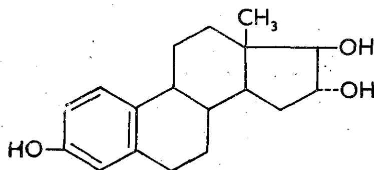
Otrzymuję się go z estronu działaniem bromku etynylomagnezowego. Otrzymana pochodna poddana hydrolizie daje etynyloestradiol:



Etynyloestradiol jest jednym z najsilniejszych środków estrogenowych. Może on być podany doustnie, ponieważ w ustroju nie ulega rozkładowi.

ESTRIOL

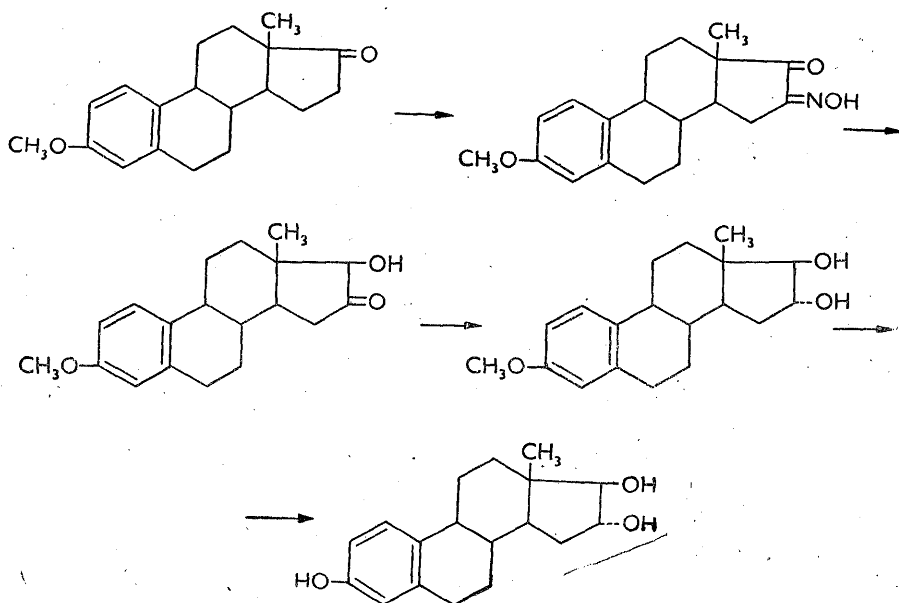
Ovestin. Theelol. Trihydroxyoestratrien. Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α,17β-triol.



$C_{18}H_{24}O_3$

Biały mikrokrystaliczny proszek bez zapachu i smaku. W wodzie prawie nie rozpuszcza się, rozpuszcza się w acetonie, dioksanie, w 500 częściach alkoholu 95°. Temp. topn. 281—283°.

Otrzymuje się go z eteru metylowego estronu, który działaniem azotynu izoamylowego w obecności butylanu potasowego przeprowadza się w odpowiedni oksym, podstawiony w pozycji 16. Związek ten redukuje się następnie cynkiem i kwasem solnym do odpowiedniego ketolu:



Ketol redukowany amalgamatem glinowym daje eter metylowy estriolu, który odmetylowany bromowodorem w kwasie octowym przechodzi w estriol.

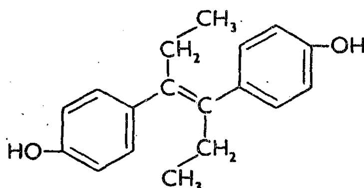
Jest to najsłabszy z trzech naturalnych hormonów rujotwórczych (estradiol, estron, estriol). W działaniu fizjologicznym jest on słabszy od estronu.

c) Pochodne stilbenu

Obok naturalnych hormonów rujotwórczych znaleziono wiele substancji syntetycznych, obdarzonych podobnym działaniem fizjologicznym. Właściwości takie posiadają przede wszystkim pochodne stilbenu, z których jedną z pierwszych wprowadzonych do lecznictwa jest:

STILBESTROL — *STILBOESTROLUM*

Cyren A. Dwuetylostilbestrol. *Diaethylstilboestrolum*. Oestrogen. Oestromon. Syntofollin. 4,4'-Dwuhydroksy-α,β-dwuetylostilben (FP III).

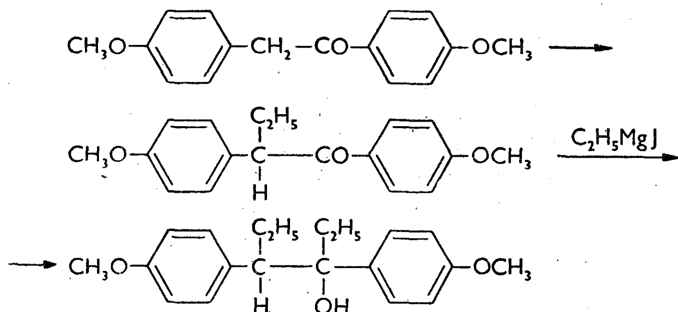


$C_{18}H_{20}O_2$

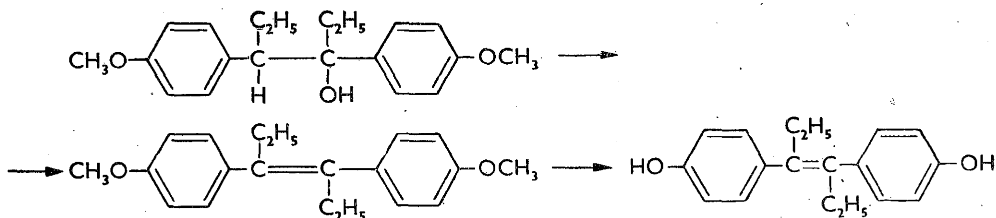
Bezbarwne kryształy lub biały krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w spirytusie 95°, eterze,

chloroformie, wodnych roztworach wodorotlenków potasowców, w olejach roślinnych. Temp. topn. 168—172°.

Otrzymuje się go z dezoksyanizoiny, którą najpierw etyluje się jodkiem etylu i alkoholanem sodowym, a następnie działaniem jodku etylomagnezowego przeprowadza się w odpowiedni karbinol — 3,4-dwuanizyloheksan-3-ol:



Przez odciągnięcie cząsteczki wody z powstałego karbinolu za pomocą PBr_3 i po ogrzaniu z dwumetyloaniliną otrzymuje się 4,4'-dwumetoksy-α,β--dwumetylostilben, który po odmetylowaniu daje 4,4'-dwuhydroksy-α,β-dwumetylostilben, czyli stilbestrol:



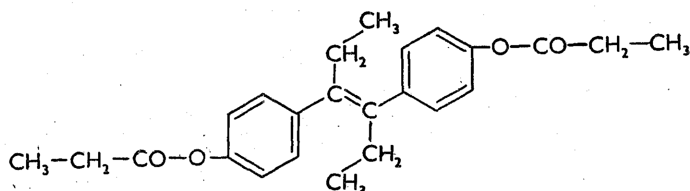
Dwuetylostilbestrol jest najsilniej działającą pochodną stilbenu. Znajduje on zastosowanie takie samo jak hormon naturalny rujotwórczy. Podany pozajelitowo ma on silniejsze działanie od estradiolu, lecz wywiera działanie uboczne, jak wymioty, zawroty i bóle głowy. Z tego powodu podaje się go drogą doustną. I w tym przypadku jest on silniejszy od estradiolu i estronu.

Estryfikacja stilbestrolu prowadzi na ogół do pochodnych o słabszym działaniu rujotwórczym. Jednakże ester kwasu bursztynowego — dwubursztynian stilbestrolu ma taką samą aktywność. Badania wykazały, że optymalną siłą działania obdarzone są pochodne stilbestrolu o łańcuchu składającym się z 6 do 7 atomów węgla, zawierające wodorotlenowe grupy fenolowe w pozycji *para*, jednak działanie ich nie jest uwarunkowane obecnością wolnych grup wodorotlenowych.

Z pochodnych stilbestrolu na uwagę zasługują:

DWUPROPIONIAN STILBESTROLU — *STILBOESTROLUM DIPROPIONICUM*

Cyren B. 4,4'-Dwupropionoksy-α,β-dwuetylostilbenu.



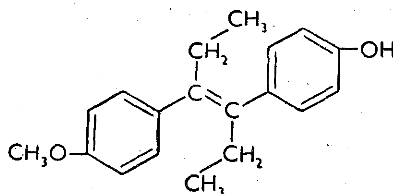
$C_{24}H_{28}O_4$

Bezbarwne kryształy lub biały krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. W wodzie prawie nie rozpuszcza się, słabo rozpuszcza się w spirytusie, rozpuszcza się w eterze, acetonie, chloroformie, benzenie. Temp. topn. 104—107°.

Do dalszych pochodnych stilbenu, mających znaczenie w lecznictwie, należą:

MESTILBOL

Monomestrol. Eter metylowy dwuetylostilbestrolu. 3-p-Hydroksyfenylo-4-p-metoksyfenylo-3-heksen.



$C_{19}H_{22}O_2$

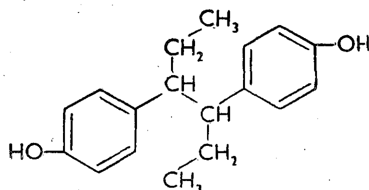
Biały krystaliczny proszek nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w alkoholu i acetonie. Temperatura topnienia wykrystalizowanego z mieszaniny benzenu i eteru naftowego wynosi 116—117,5°; wykrystalizowany z alkoholu ma temp. topn. 112—114°.

Otrzymuje się go przez metylowanie stilbestrolu.

Stilben charakteryzuje się nienasyconym wiązaniem występującym w mostku łączącym oba pierścienie umieszczone w położeniu *trans*. Wysycenie tego wiązania podwójnego nie powoduje utraty działania farmakodynamicznego, lecz pod wielu względami otrzymane pochodne mają lepsze właściwości aniżeli stilben. W ten sposób przez uwodornienie 4,4'-dwuhydroksy-α,β-dwuetylostilbenu otrzymuje się

SINESTROL

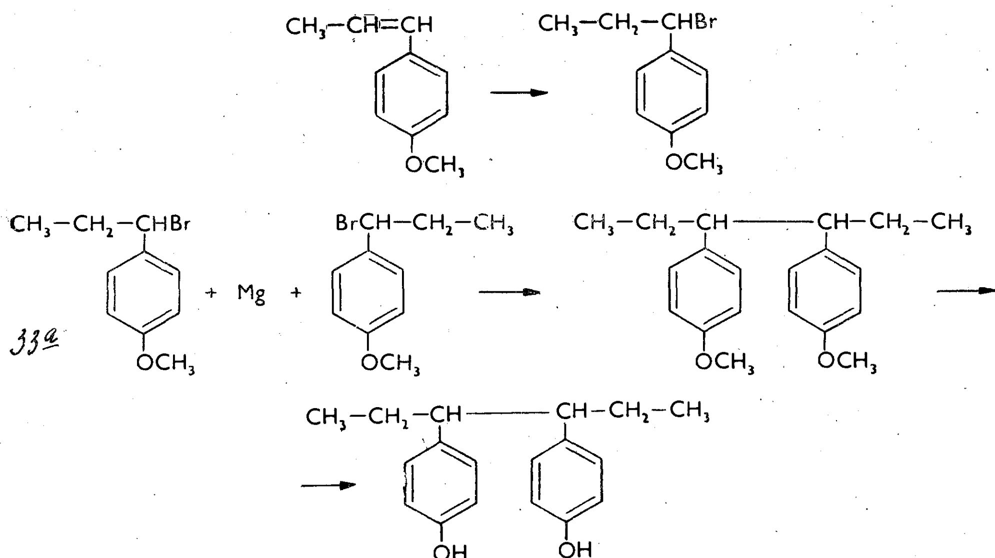
Heksestrol. Hexoestrol. Synestrolum. Mezo-3,4-dwu-p-hydroksyfenylo-n-heksan. 4,4'-Dwuhydroksy-γ-δ-dwufenyloheksan.



$C_{18}H_{22}O_2$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w eterze, acetonie, alkoholu; w wodzie praktycznie nie rozpuszcza się. Temp. topn. 185—188°.

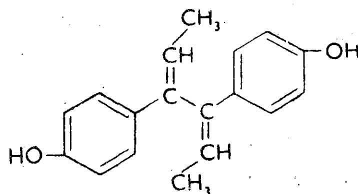
Związek ten otrzymuje się z anetolu, który działaniem suchego bromowodoru przeprowadza się w bromopochodną, a następnie działaniem magnezu metalicznego w 3,4-dwuanizyloheksan. Po odczepieniu obu grup metylowych powstaje sinestrol:



Jest to pochodna mniej toksyczna od stilbestrolu, lecz ma słabsze działanie.

DIENESTROL — *DIENOESTROLUM*

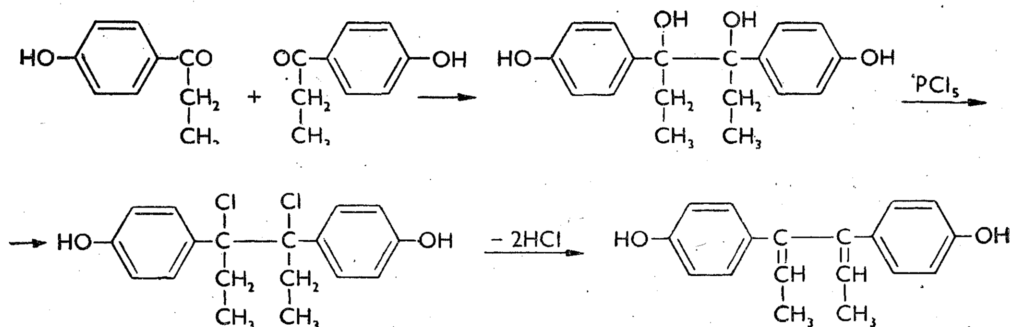
4,4'-Dwuhydroksy-γ,δ-dwufenylo-β,δ-heksadien.



$C_{18}H_{18}O_2$

Bezbarwne lub białe, igiełkowate kryształki albo biały krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Rozpuszcza się w acetonie, spirytusie 90°, eterze. W wodzie praktycznie nie rozpuszcza się. Trudno rozpuszcza się w chloroformie, benzenie i olejach roślinnych. Temp. topn. 232—234°.

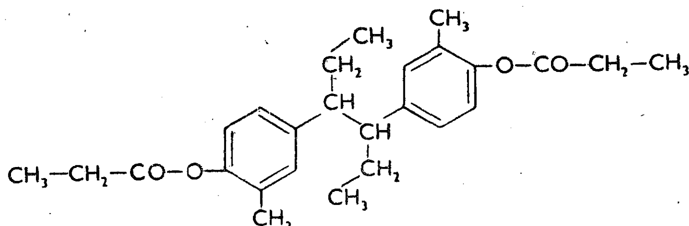
Otrzymuje się go z p-hydroksypropiofenonu, który zredukowany w odpowiednich warunkach przechodzi w pinakol: dwu-p-hydroksyfenylodwuetylo-etan-diol. Otrzymany pinakon pod działaniem pięciochlorku fosforu przekształca się w dwuhydroksyfenylodwuchlorodwuetyloetan, a ten następnie ogrzewany z kolidyną odczepia dwie cząsteczki HCl i przechodzi w dienestrol:



Jest to lek mniej silny w działaniu od dwuetylostilbestrolu. Podaje się go doustnie w dawce 0,5 do 5 mg dziennie. W leczeniu raka gruczołu krokowego podaje się w dawce 15 do 30 mg dziennie.

DWUPROPIONIAN MEPRANU

Dwupropionian prometestrolu. Dwupropionian dwumetyloheksestrolu. 3,4-bis--(m-Metylopropionoksyfenylo)-heksan.

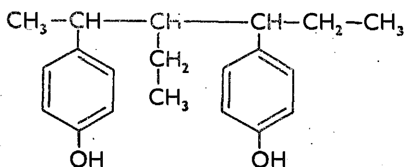


$C_{26}H_{34}O_4$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. W wodzie praktycznie nie rozpuszcza się. Rozpuszcza się w benzenie, eterze; trudno rozpuszcza się w spirytusie. Temp. topn. 113—116°.

Wywiera działanie podobne do dwuetylostilbestrolu.

Benzestrol. Octofollin. 2,4-bis-(p-Hydroksyfenylo)-3-etyloheksan.



$C_{20}H_{26}O_2$

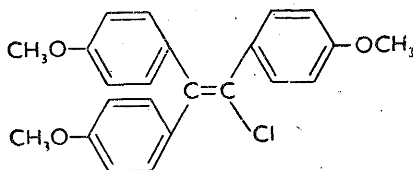
Biały krystaliczny proszek bez zapachu. W wodzie praktycznie nie rozpuszcza się. Rozpuszcza się w acetonie, eterze, alkoholu etylowym. Temp. topn. 162—166°.

Omówione pochodne stosuje się w tych samych przypadkach co i inne substancje rujotwórcze.

Do pochodnych stilbenu o właściwościach estrogenowych należą również związki, zaliczane do pochodnych etylenu. Do takich pochodnych należy:

CHLOROTRIANIZEN — *CHLOROTRIANISEN*

Tri-p-anizylochloroetylen. Tace. Chloro-tris-(p-metoksyfenylo)-etylen.



$C_{23}H_{21}O_3Cl$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu.

Związek ten zachowuje się na ogół tak samo jak i inne estrogeny. Wykazuje on jednak pewne specyficzne właściwości: wprowadzony do ustroju magazynuje się w tkance tłuszczowej, z której następnie powoli zostaje oddawany. Po doustnym podaniu ilość wydalonych substancji estrogennych ze stolcem jest duża. Przyjmuje się, że Tace pobudza wydalanie estrogenów z ustroju.

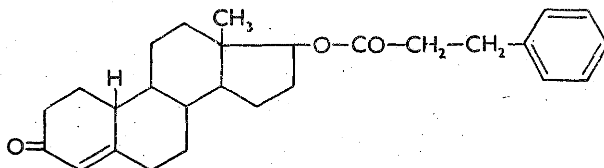
c. Steroidy o działaniu anabolicznym

Hormony seksualne w budowie chemicznej mają bardzo podobną strukturę. Różnią się one między sobą małymi tylko zmianami w cząsteczce. Zmiany te jednak wystarczają do spowodowania wystąpienia znacznych zmian w działaniu farmakodynamicznym. Tak np. testosteron — hormon męski różni się tylko podstawnikiem przy C_{17} od progesteronu — hormonu żeńskiego. Zmiany w cząsteczce mogą również prowadzić do poważniejszych zmian w działaniu farmakodynamicznym. Hormony płciowe mają

na ogół wpływ na przemianę materii. Zmiany w budowie cząsteczki w tym przypadku mogą prowadzić do usunięcia lub osłabienia działania hormonalnego, a podniesienie działania na przemianę materii. Związki takie otrzymano z testosteronu usuwając z jego cząsteczki grupę metylową przy C_{10}, zastępując ją atomem wodoru. Związkom takim chemia nadaje nazwę „nor", co znaczy pozbawiony rodnika (NO-Radical). W ten sposób nor-testosteron wprowadzono do lecznictwa w postaci estru fenylopropionowego jako:

DURABOLIN

17-Fenylopropionian-19-nor-Δ_4-androsten-17β-ol-3-on.

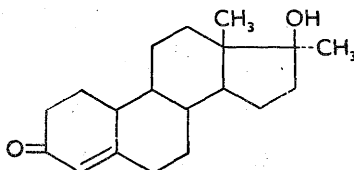


$C_{27}H_{34}O_3$

Lek ten podnosi efekt anaboliczny, który wyraża się w podniesieniu tworzenia się białka oraz budowy tkanek. Właściwości androgenowe praktycznie zostają tu zniesione. Podaje się go w przypadkach, kiedy chodzi o wyrównanie strat białka, podtrzymanie budowy tkanek. Lek ten zalicza się do grupy *roborans* i *tonicum*. Podaje się go dzieciom w zaburzeniach wzrostu i rozwoju, osłabieniu konsystencjonalnym. Stosowany bywa w leczeniu raka sutka. Stosuje się go w postaci roztworu olejowego w zastrzykach domięśniowych w dawce 25 do 100 mg. Działanie preparatu utrzymuje się w ciągu 1 do 2 tygodni.

METYLOESTRENOLON — *METHYLOESTRENOLON*

Orga-Steron. 17α-Metylo-4-estren-17β-ol-3-on. 17α-Metylo-19-nor-testosteron.



$C_{19}H_{28}O_2$

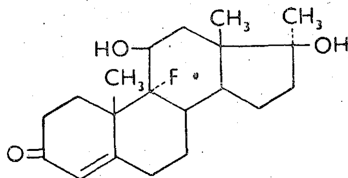
Jest to steroid otrzymany syntetycznie z estronu. Odznacza się podwójnym zachowaniem się farmakodynamicznym: wykazuje wzmocnione działanie progesteronu oraz słabe działanie estrogeniczne. Podany podjęzykowo wykazuje 10-krotnie silniejsze działanie aniżeli progesteron podany parenteralnie, lub 150-krotnie silniejsze od progesteronu podanego również podjęzykowo. Przewyższa on również działanie pregneninolonu i to

50-krotnie. Toksyczność metyloestronolonu jest mała. Nie może on jednak być podawany kobietom w ciąży ze względu na jego właściwości androgeniczne i anaboliczne. Podaje się go podjęzykowo w dawce 1 do 12,5 mg.

Wprowadzenie atomu fluoru do cząsteczki metylotestosteronu powoduje wzmożenie właściwości zarówno androgenicznych, jak i anabolicznych. Związkiem takim spotykanym w lecznictwie jest:

HALOTESTIN

Fluoxymesteron. Ultandren. 9α-Fluoro-11β-hydroksy-17α-metylotestosteron. 11β,17β-Dwuhydroksy-9α-fluoro-17α-metylo-4-androsten-3-on.

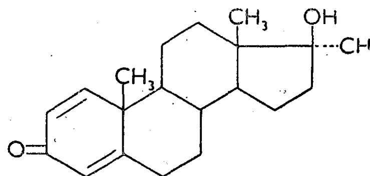



$C_{20}H_{29}O_3F$

Halotestin łączy w sobie działanie androgeniczne i anaboliczne. Jest on stosowany w przypadkach niedoboru hormonów, jak np. w wieku przejściowym u mężczyzn, w terapii androgenowej, przy raku sutka. Znalazł on również zastosowanie do osiągnięcia dodatniego bilansu azotu i do uniknięcia straty wapnia (pooperacyjnie, źle gojące się rany). Podaje się go w dawce 2 do 5 mg dziennie, w przypadkach anabolicznego działania 5 do 10 mg dziennie, później 2 do 5 mg.

DIANABOL

17α-Metyloandrosten-1,4-dien-17-β-ol-3-on.



Związek pozbawiony właściwości androgenowych i gestagenowych. Ma wyraźne działanie anaboliczne: już w małych dawkach, podany doustnie, wpływa dodatnio na tworzenie się białka.

Stosuje się go w stanach osłabienia na skutek przebytych ciężkich chorób zakaźnych, operacji, porodów, przy niedostatecznym tworzeniu się białka itp.

Podaje się go doustnie w dawce początkowo 10—20 mg dziennie, następnie w dawce podtrzymującej 5—10 mg.

2. HORMONY KORY NADNERCZY

Hormony płciowe pod względem budowy chemicznej są ściśle związane z hormonami kory nadnerczy, należą również do tej samej grupy steroidów. Nadto działanie hormonów kory nadnerczy jest prawdopodobnie związane z czynnością hormonów płciowych. Znaczenie hormonów kory nadnerczy dla ustroju jest duże; brak ich, wywołany niedoczynnością kory nadnerczy, powoduje wystąpienie choroby Addisona, charakteryzującej się osłabieniem, brakiem apetytu, nudnościami, wymiotami, obniżeniem ciśnienia krwi, depresją umysłową, pigmentacją skóry.

Wśród hormonów kory nadnerczy wyodrębniono kilka grup, wpływających na:

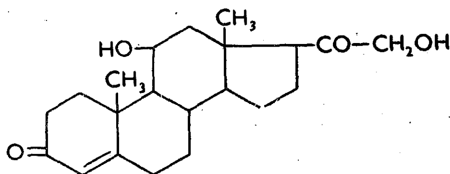
1. przemianę jonów sodowych, potasowych, chlorowych oraz regulujących gospodarkę wodną w ustroju. Są to mineralokortykoidy lub halosteryny;

2. regulację przemiany węglowodanowej. Są to glikokortykoidy.

Początkowo z kory nadnerczy wyodrębniono ciało czynne, nazwane Cortin. Później okazało się, że Cortin jest mieszaniną szeregu związków, z których najważniejszymi są:

KORTYKOSTERON — *CORTICOSTERONUM*

Δ_4-Pregnen-11,21-diol-3,20-dion.

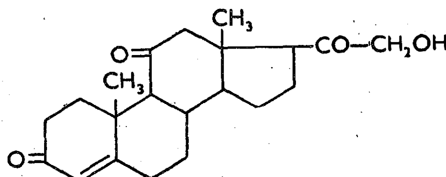


$C_{21}H_{30}O_4$

Białe kryształy o temp. topn. 180—182°. Słabo rozpuszcza się w wodzie. Rozpuszcza się w benzenie. $[\alpha]_D^{15}$ +223°.

DEHYDROKORTYKOSTERON — *DEHYDROCORTICOSTERONUM*

Δ_4-Pregnen-21-ol-3,11,20-trion.



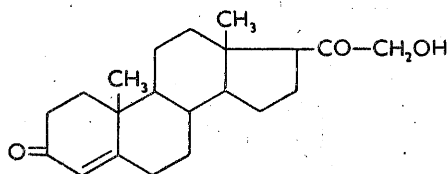
$C_{21}H_{28}O_4$

Ciało stałe, o temp. topn. 177—180°. Słabo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w benzenie i w rozpuszczalnikach organicznych. $[\alpha]_D^{20}$ +299°.

Obydwa te związki otrzymuje się z kory nadnerczy.

DEZOKSYKORTYKOSTERON — *DESOXYCORTICOSTERONUM*

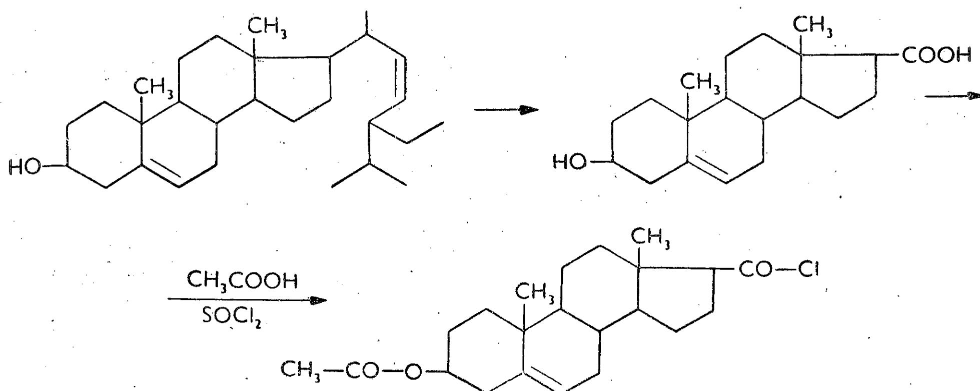
DOC. 21-Hydroksyprogesteron. Δ_4-Pregnen-21-ol-3,20-dion.



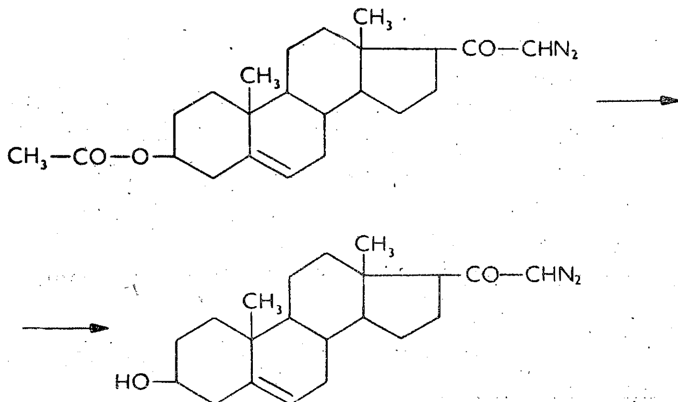
$C_{21}H_{30}O_3$

Bezbarwne kryształy o temp. topn. 141—142°. 0,1 g preparatu w 10 ml alkoholu absolutnego wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ +178°.

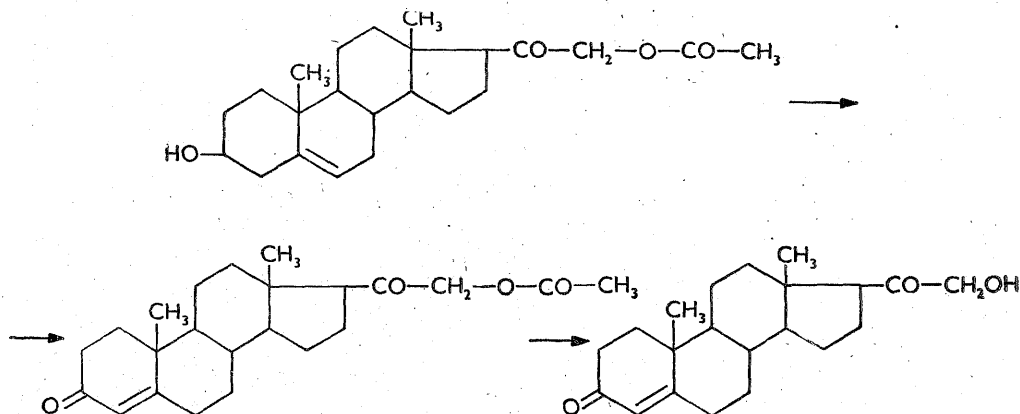
Hormon ten nie ma w pozycji 11 grupy tlenowej. Wpływa on na przemianę mineralną sodu, potasu, jonu chlorkowego i wody. Otrzymuje się go syntetycznie ze stygmasterolu, który utleniany przekształca się w kwas $\Delta_{5(6)}$-3-hydroksyetiocholenowy, a następnie, po zacetylowaniu, działaniem chlorku sulfurylu przeprowadza się w chlorek kwasowy:



Otrzymany chlorek kwasowy pod działaniem dwuazometanu przekształca się w 3-acetoksy-21-dwuazo-$\Delta_{5(6)}$-pregnen-20-on, który zmydlany daje hydroksydwuazoketon:



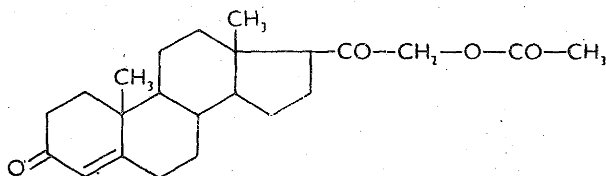
Pochodna ta ogrzewana z kwasem octowym odczepia azot i przekształca się w 21-acetoksy-$\triangle_{5(6)}$-pregnen-3-ol-20-on, a po utlenieniu — w octan dezoksykortykosteronu. Zmydlenie w środowisku kwaśnym uwalnia dezoksykortykosteron:



W lecznictwie dezoksykortykosteron stosowany jest prawie wyłącznie w postaci estrów. Najczęściej stosowanym estrem jest:

DEZOKSYKORTON — *DESOXYCORTONUM*

Octan dezoksykortonu. *Desoxycortonum aceticum.* Octan dezoksykortykosteronu. *Desoxycorticosteronum aceticum. Desoxycortoni acetas.* Cortenil. Cortiron. Percorten. DOCA. 21-Acetoksy-Δ_4-pregnen-3,20-dion. (FP III).



$C_{23}H_{32}O_4$

Bezbarwne kryształy lub biały krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. W wodzie prawie nie rozpuszcza się, słabo rozpuszcza się w spirytusie 95° i olejach roślinnych; rozpuszcza się w eterze, acetonie, dioksanie. Temp. topn. 155—161°. Roztwór 0,1 g preparatu w 10 ml alkoholu absolutnego wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ +175 do +185°.

Otrzymuje się go przy fabrykacji dezoksykortykosteronu jako produkt przejściowy.

Hormon kory nadnerczy stosowany w leczeniu choroby Addisona oraz w niedoczynności nadnerczy.

3. LEKI TARCZYCY I TYREOSTATYKI

W gruczole tarczycowym występują hormony należące do grupy aminokwasów, zawierające w swojej cząsteczce jod. Już dawno stwierdzono, że jod wywiera wpływ na czynność tarczycy. W normalnych warunkach krew zawiera od 3 do 8 mikrogramów jodu na 100 ml. Przy obniżonej czynności tarczycy zawartość jodu we krwi obniża się. Osłabienie czynności tarczycy — *hypothyreoidismus* jest związane z wystąpieniem obrzęku śluzakowatego *(myxoedema)*, obniżeniem przemiany materii, zwolnieniem tętna i krwiobiegu. Wrodzona niedoczynność tarczycy prowadzi do kretynizmu.

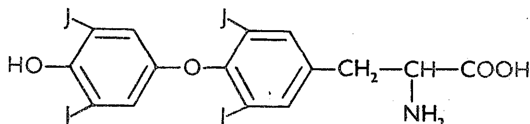
a. Hormony tarczycowe

Wzrost zawartości jodu we krwi do 8 mikrogramów, a niekiedy do 25 lub 30 mikrogramów, występuje przy zwiększeniu czynności tarczycy — *hyperthyreoidismus*. Prowadzi to do choroby Basedowa, charakteryzującej się zwiększoną przemianą materii, przyspieszeniem krwiobiegu i częstotliwości tętna.

Jod wprowadzony do ustroju z pokarmem zostaje w gruczole tarczycowym przekształcony w biologicznie czynne związki organiczne, w hormony tarczycowe. Początkowo przypuszczano, że jod w gruczole tarczycowym występuje w postaci związku z białkiem. Dopiero w 1896 roku Baumann wyodrębnił z tarczycy związek zawierający około 10% jodu, jako ciało czynne gruczołu. Związek ten wprowadzono do lecznictwa pod nazwą JODOTYRYNA. Później okazało się, że jest to mieszanina, z której w 1919 roku Kendall wyodrębnił ciało krystaliczne, nazwane tyroksyną i wprowadzone do lecznictwa:

TYROKSYNA — *THYROXINUM*

Czterojodotyronina. Kwas β-3,5-Dwujodo-4-(3',5'-dwujodo-4'-hydroksyfenoksy)--fenylo-α-aminopropionowy.



$C_{15}H_{11}O_4NJ_4$

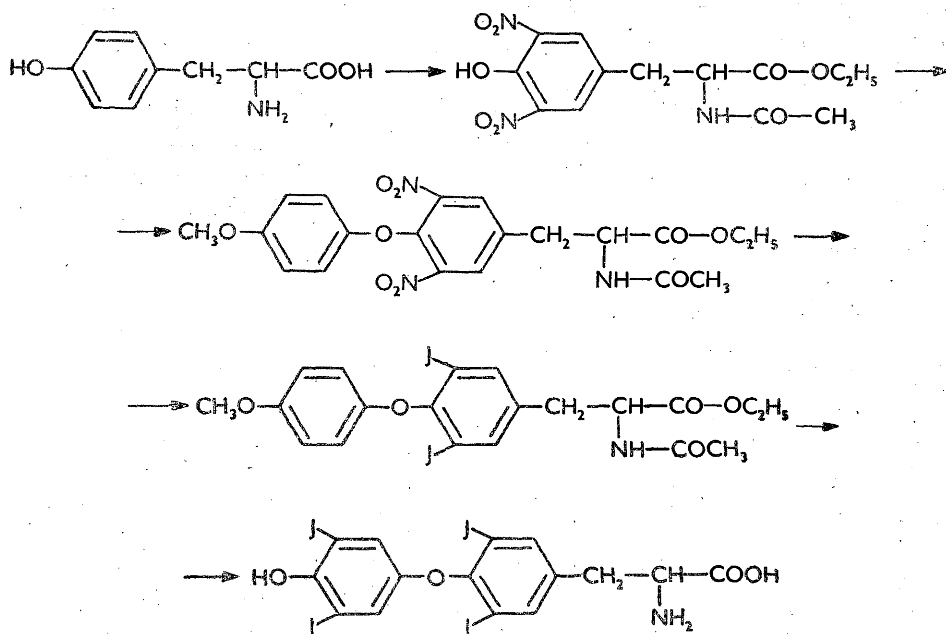
Drobne igiełkowate, bezbarwne lub słabo żółto zabarwione kryształy lub biały krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, spirytusie, eterze i chloroformie; słabo rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach, dobrze w rozcieńczonych alkaliach. Temp. topn. 233—235°.

Ustalanie budowy tego związku napotykało duże trudności, ponieważ wyodrębniona pierwotnie jodotyryna wykazywała stale zmienną zawartość jodu. Dopiero w 1919 roku udało się Kendallowi otrzymać związek

czysty w postaci bezbarwnych kryształów. Prace swe Kendall wykonał na olbrzymim materiale 3000 kg tarczycy.

Wzór strukturalny tyroksyny ustalony został w 1926 roku przez Hartingtona i Bargera.

Tyroksynę otrzymuje się obecnie z tarczycy (1 g ze 100 kg świeżych gruczołów wieprzowych) albo syntetycznie. Pierwszą syntezę tyroksyny przeprowadził Hartington w 1927 roku. Obecnie otrzymuje się ją metodą Hemsa, która polega na nitrowaniu (-)-tyrozyny w środowisku kwasu siarkowego. Powstałą 3,5-dwunitrotyrozynę acetyluje się, następnie estryfikuje etanolem i kwasem 4-toluenosulfonowym w chloroformie. Otrzymany produkt kondensuje się z 4-metoksyfenolem w pirydynie. Powstały eter dwufenylowy: 3,5-dwunitro-4-(4-metoksyfenylo)-N-acetylofenyloalanina poddana hydrogenacji przechodzi w odpowiednią dwuaminę. Reakcją Sandmeyera przeprowadza się ją do pochodnej dwujodowej. Związek dwujodowy najpierw odmetylowuje się jodowodorem w kwasie octowym lodowatym, następnie joduje za pomocą jodu w jodku potasowym w roztworze wodnym trójetyloaminy. Po zhydrolizowaniu otrzymuje się (-)-tyroksynę. Podczas tej reakcji właściwości optyczne nie ulegają zmianie. Proces przebiega według następującego schematu:



Tyroksyna zawiera w swojej cząsteczce jeden atom węgla asymetrycznego, występuje zatem w dwóch odmianach optycznych: prawoskrętnej i lewoskrętnej. Produkt wyodrębniony z gruczołów, tak samo jak i otrzymany syntetycznie, jest racemiczny. W gruczole tarczycowym jednak występuje odmiana lewoskrętna trzykrotnie silniejsza w działaniu aniżeli odmiana prawoskrętna. Podczas przeróbki ulega ona racemizacji.

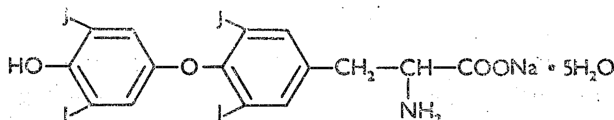
Działanie tyroksyny zaznacza się przede wszystkim podniesieniem przemiany materii. Poza tym powoduje odwodnienie oraz odtłuszczenie ustroju, co w sumie prowadzi do znacznych strat na wadze.

Tyroksynę stosuje się przy hipotyreoidyzmie, leczeniu obrzęku śluzakowatego. Nie powinno się jej podawać w przypadku choroby Basedowa, choroby serca i w cukrzycy.

Obecnie do lecznictwa wprowadzona została lewoskrętna odmiana tyroksyny, jako:

SÓL SODOWA LEWOTYROKSYNY

Synthroid Sodium. 3,3',5,5'-czterojodotyronina.



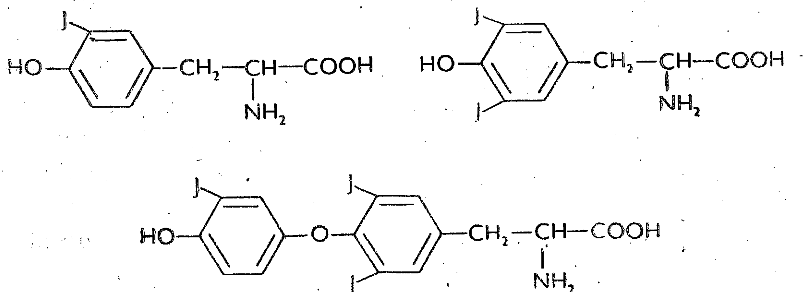
$C_{15}H_{10}O_4NJ_4Na . 5H_2O$

Jasnożółty higroskopijny proszek bez zapachu i smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Nasycony wodny roztwór jest alkaliczny i ma pH 8,35 do 9,35. Jest to lek trwały w suchym powietrzu, w temperaturze pokojowej.

Siła działania tej postaci jest około 2-krotnie większa od tyroksyny racemicznej. Sól sodowa jest łatwiej rozpuszczalna od wolnej tyroksyny i dlatego ulega resorpcji z przewodu pokarmowego. Pamiętać jednak należy, że lek ten kumuluje się w ustroju i stąd przy stałym podawaniu mogą wystąpić objawy nadczynności tarczycy.

Stosuje się tak jak tyroksynę przy uwzględnieniu siły działania. Podaje się go drogą doustną w dawce 0,05 do 0,5 mg dziennie.

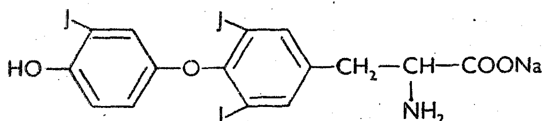
Tworzenie się tyroksyny w ustroju przebiega w kilku fazach. Przyjmuje się obecnie, że jod wprowadzony do przewodu pokarmowego, po zredukowaniu do jodu nieorganicznego, zostaje resorbowany i gromadzi się selektywnie w gruczole tarczycowym. W drugim stadium, nie wyodrębnionym, jod nieorganiczny w gruczole tarczycowym ulega utlenieniu. W trzecim stadium następuje jodowanie rodników tyroksylowych oraz oksydatywne łączenie się dwóch rodników dwujodowych w cząsteczkę tyroksyny:



W ten sposób może powstać również pochodna trójjodowa, znaleziona w gruczole. Pochodna trójjodowa została wprowadzona do lecznictwa jako:

TRÓJJODOTYRONINA

Cynomel. Cytomel. Trionin. L-Trójjodotyronina. Sól sodowa kwasu β-3,5-dwujodo-4-(3'-jodo-4'-hydroksyfenoksy)-fenylo-α-aminopropionowego.



$C_{15}H_{11}NJ_3O_4Na$

Jest to hormon gruczołu tarczycowego, różniący się od tyroksyny brakiem jednego atomu jodu w pierścieniu hydroksy-fenoksy. Powstaje on prawdopodobnie przez odczepienie jednego atomu jodu od tyroksyny i stanowi aktywną postać hormonu tarczycowego.

Trójjodotyronina działa znacznie silniej aniżeli wysuszony gruczoł tarczycowy. Dawka 100 mikrogramów trójjodotyroniny daje w przybliżeniu taki sam efekt, jaki daje 200 mg gruczołu.

Trójjodotyronina ulega znacznie szybciej resorpcji z przewodu pokarmowego aniżeli tyroksyna i dlatego jej działanie występuje szybciej.

Hormon ten stosuje się w leczeniu obrzęku śluzakowatego, kretynizmu, otyłości spowodowanej niewydolnością tarczycy. Podaje się go w dawce 5, 25, 50 lub 100 mikrogramów dziennie.

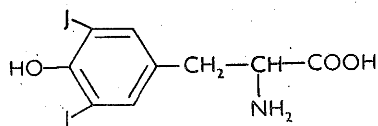
b. Tyreostatyki

Nadczynność gruczołu tarczycowego spowodowana nadmierną produkcją tyroksyny, prowadzi do *hyperthyreoidismus, thyreotoxicosis, morbus Graves-Basedowi,* choroby Basedowa.

a) Jod i jego związki

Wprowadzenie jodu do cząsteczki tyroksyny kierowane jest przez hormon tyreotropowy przedniego płata przysadki mózgowej. Wytwarzanie się tego hormonu w przysadce mózgowej jest hamowane przez jod. Z tego względu jod może odgrywać rolę leku hamującego również tworzenie się tyroksyny, a więc może działać jako lek przeciw tyreotoksykozom. Pamiętać jednak należy, że stosowanie jodu może powodować wzmożenie choroby, gdyż wywołuje on również wystąpienie jodowej hipertyreozy. Pochodne jodu, stosowane raczej do przygotowania pacjenta do operacji. Tu należą obok jodku potasowego, płynu Lugola, również organiczne pochodne zawierające jod w cząsteczce, z których w lecznictwie stosowana jest:

Apothyrin. Kwas jodogorgowy. Kwas 1α-amino-β-(3,5-dwujodo-4-hydroksyfenylo)-propionowy.



$C_9H_9O_3NJ_2$

Biały mikrokrystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Trudno rozpuszcza się w alkoholu, bardzo trudno w wodzie, prawie nie rozpuszcza się w eterze, benzenie i chloroformie. Łatwo rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach mineralnych i alkaliach. Temp. topn. 195—202° z rozkładem.

Związek ten wyodrębniony został w 1929 roku przez Hartingtona i Randala z gruczołu tarczycowego. Otrzymuje się go przez jodowanie tyrozyny.

Związek ten obniża przemianę materii w przypadku nadczynności tarczycy i jest antagonistą tyroksyny. Wprowadzony do ustroju powoduje unormowanie przemiany materii i umożliwia przeprowadzenie zabiegu operacyjnego.

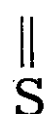
b) Tiouracyle

Obniżenie poziomu jodu we krwi za pomocą związków chemicznych przeprowadził L. Biancal, stosując tiosiarczan sodowy. W dalszych badaniach stwierdzono, że na czynność gruczołu tarczycowego wpływa również tiomocznik. Po raz pierwszy tiomocznik zastosowano do zwalczania nadczynności tarczycy w roku 1941 (Astwood). Jednakże związek ten nie znalazł zastosowania w terapii ze względu na to, że często daje reakcje alergiczne oraz nadaje oddechowi przykry zapach. Przy tej okazji stwierdzono, że działanie tyreostatyczne związane jest z występowaniem grupy —NH—C—NH—. Umożliwiło to syntezę pochodnych tiomocznika o dzia-
‖
S

łaniu tyreostatycznym. Z tego szeregu pochodnych hamujących wprowadzanie jodu do tyrozyny względnie cząsteczki tyroniny zastosowanie do zwalczania nadczynności tarczycy znalazły związki objęte nazwą TIOURACYLE.

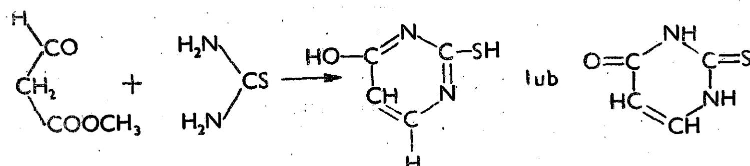
Tiouracyle są to związki pierścieniowe, mające w swej cząsteczce ugrupowanie =N—C=N— lub —NH—C—NH. Otrzymuje się je przez konden-



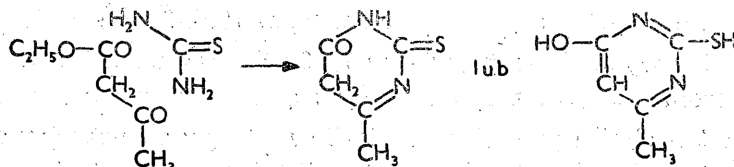


sację kwasów β-ketooctowych lub estrów tych kwasów z tiomocznikiem w obecności etoksylanu sodowego. Mieszaninę reakcyjną zakwasza się do

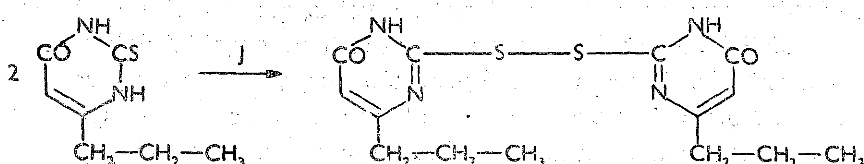
pH 4 i filtruje. W ten sposób przez kondensację estru metylowego kwasu formylooctowego z tiomocznikiem powstaje 2-tiouracyl:



Inne tiouracyle otrzymuje się w ten sam sposób, kondensując tylko odpowiednie pochodne kwasu octowego z tiomocznikiem. Tak np. przez kondensację estru etylowego kwasu acetylooctowego z tiomocznikiem powstaje 6-metylotiouracyl:



Mechanizm działania hamującego tiouracyli na czynność gruczołu tarczycowego polega na wstrzymywaniu tworzenia się tyroksyny. Aktywność tiouracyli w tym kierunku przypisuje się łatwości, z jaką ulegają one utlenieniu pod działaniem jodu. W reakcji tej biorą udział grupy sulfohydrylowe. Proces przebiega według następującego równania:

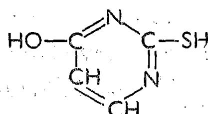


Tiouracyle należą do grupy leków powodujących znikanie objawów klinicznych nadczynności tarczycy. Stosowanie ich jednak wymaga stałej kontroli lekarskiej, ponieważ mogą one wywołać szereg objawów działania ubocznego.

Do grupy tiouracyli, stosowanych w lecznictwie, należą:

TIOURACYL — *THIOURACILUM*

Antago-Thyroil. 2-Merkapto-4-hydroksypirymidyna. 2-*Thiouracilum.*



$C_4H_4ON_2S$

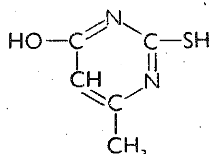
Biały lub lekkokremowy proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, alkoholu 70° i w kwasach. Łatwo rozpuszcza się w wodnych rozcieńczonych roztworach wodorotlenku sodowego.

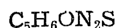
Jest to pierwszy tego rodzaju związek zastosowany w lecznictwie. Daje on dobre wyniki kliniczne, działa około 8 do 10 razy silniej aniżeli tiomocznik. Zwykle dawka 200 mg, podawana co 8 godzin, powoduje polepszenie objawów tyreotoksykoz. Lek ten wywołuje jednak szereg reakcji alergicznych, włączając w to przypadki agranulocytozy, i z tego powodu został obecnie zarzucony na korzyść bezpieczniejszych pochodnych.

Osłabienie działania toksycznego tiouracylu osiąga się przez wprowadzenie do jego cząsteczki w pozycji 6 grupy alkilowej. Przedstawicielami tiouracyli, spotykanych w lecznictwie są:

METYLOTIOURACYL — *METHYLTHIOURACILUM*

Alkiron. Antibason. Athyroxon. Metacil. Methicil. MTU. Muracil. Pasethyrin. Strumacid. Synthyryl. Thimecil. Thiomidil. Thyreostat. 2-Tio-4-hydroksy-6-metylopirymidyna. 6-Metylo-2-tiouracyl (FP III).



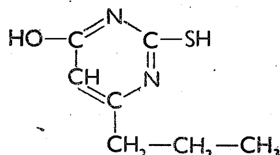

$C_5H_6ON_2S$

Biały drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, smak ma gorzki. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie (1 : 2200), łatwiej w wodzie gorącej (1 : 130). Rozpuszcza się w 800 częściach spirytusu, w 1200 częściach acetonu, nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Łatwo rozpuszcza się w amoniaku i w roztworach wodorotlenków alkalicznych. Temp. topn. 326—331° z rozkładem.

Metylotiouracyl działa silniej aniżeli tiouracyl. Toksyczność jego może być obniżona przez równoczesne podawanie dwujodotyrozyny. Podaje się go doustnie w dawce 50 do 100 mg 3 lub 4 razy dziennie.

PROPYLOTIOURACYL — *PROPYLOTHIOURACILUM*

Prothyran. Propycil. Thyreostat II. 6-Propylo-2-tiouracyl.




$C_7H_{10}ON_2S$

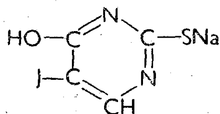
Biały drobnokrystaliczny proszek lub prawie bezbarwne kryształy bez zapachu, o smaku słabo gorzkim. W dotyku przypomina krochmal. Rozpuszcza się w 900 częściach wody, w 100 częściach wody wrzącej, w 60 częściach alkoholu, w 60 częściach acetonu. Nie rozpuszcza się w eterze i chlo-

roformie. Łatwo rozpuszcza się w amoniaku i w roztworach wodorotlenków alkalicznych. Temp. topn. 218—221°. Tak samo jak metylotiouracyl jest wrażliwy na działanie światła.

Propylotiouracyl ma lepsze działanie w przypadku nadczynności tarczycy aniżeli tiouracyl i metylotiouracyl.

JODOTIOURACYL SODOWY

Itrumil. 5-Jodo-2-tiouracyl sodowy.





$C_4H_2ON_2JSNa$

Biały lub lekkożółtawy krystaliczny proszek bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w alkoholu, rozpuszcza się w wodzie.

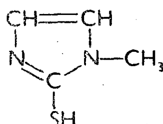
Podaje się go w dawce 50 do 100 mg 3 lub 4 razy dziennie, jednakże nie wiadomo jeszcze, czy ma on jaką przewagę nad innymi pochodnymi w leczeniu tyreotoksykoz.

c) Pochodne imidazolu

Do grupy pochodnych tiomocznika, mających działanie tyreostatyczne, należą również:

TAPASOL

Faviston. Methimasol. 1-Metylo-2-merkaptoimidazol.

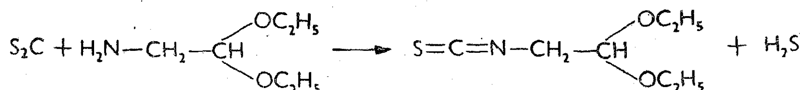


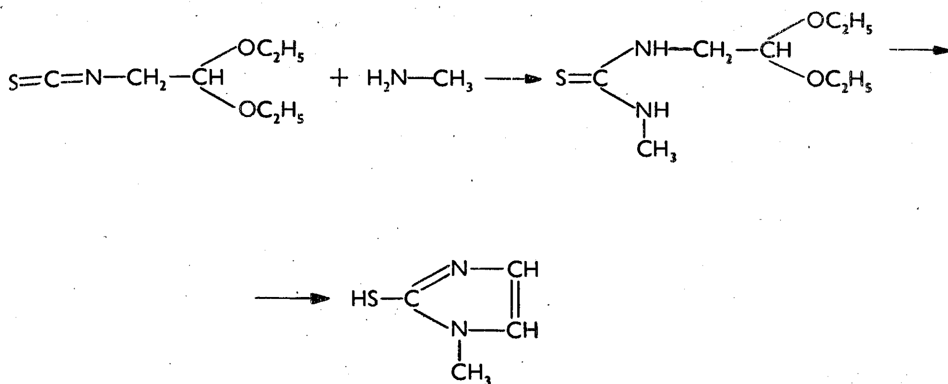


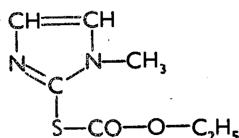
$C_4H_6N_2S$

Biały lub brunatnożółty krystaliczny proszek prawie bez zapachu i smaku. Rozpuszcza się w wodzie 1 : 4,5, etanolu 1 : 5, chloroformie 1 : 4,4, eterze 1 : 125. Jest wrażliwy na działanie światła. Temp. topn. 145—148°.

Otrzymuje się go metodą Easson-Pymana, działając dwusiarczkiem węgla na aminoacetal w roztworze alkalicznym. W tych warunkach powstaje tiokarbimidoacetaldehydodwuetyloacetal, który pod działaniem metyloaminy przekształca się w odpowiednią pochodną tiomocznika. Hydroliza prowadzi teraz do odczepienia alkoholu etylowego i do wytworzenia 2-merkaptoimidazolu:







Tapasol ma to samo zastosowanie co i tiouracyle. Działanie jego trwa jednak dłużej. Normalnie dawka 5 mg wstrzymuje syntezę hormonu tarczycowego na czas dłuższy aniżeli 24 godziny. Działanie uboczne jest większe aniżeli propylotiouracylu, lecz znacznie mniejsze od innych leków tyreostatycznych. Podaje się go w dawce 5 do 10 mg 3 razy dziennie.

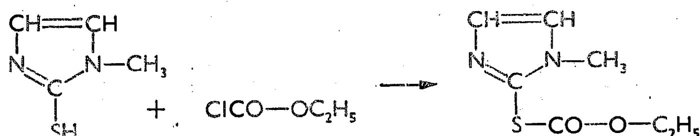
CARBIMAZOLE

Neomercazole. 1-Metylo-2-karboetoksytioimidazol.

$C_7H_{10}O_2N_2S$

Biały lub kremowobiały krystaliczny proszek o charakterystycznym zapachu, początkowo bez smaku, następnie przybiera smak gorzki. W wodzie prawie nie rozpuszcza się, rozpuszcza się w alkoholu 95°, eterze, acetonie, łatwo rozpuszcza się w chloroformie. Temp. topn. 122—125°.

Otrzymuje się go działaniem chloromrówczanu etylowego na 1-metylo-2-merkaptoimidazol:



Związek ten daje lepsze wyniki w leczeniu tyreotoksykoz aniżeli pochodne tiouracyli. Podaje się go doustnie w dawkach 10 mg 3 lub 4 razy dziennie.

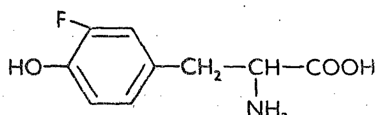
d) Pochodne fluoru

Do leków przeciwtarczycowych należą również niektóre organiczne pochodne fluoru. Fluor jest antagonistą jodu, wskutek tego może on być

wyzyskany w leczeniu nadczynności gruczołu tarczycowego, jako środek hamujący jego czynność. Działanie takie wykazuje już fluorek sodowy NaF. Z organicznych pochodnych fluoru w lecznictwie zastosowanie znalazły następujące:

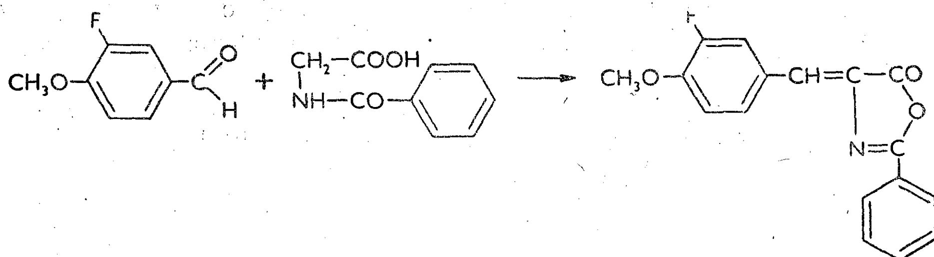
PARDINON

3-Fluorotyrozyna.

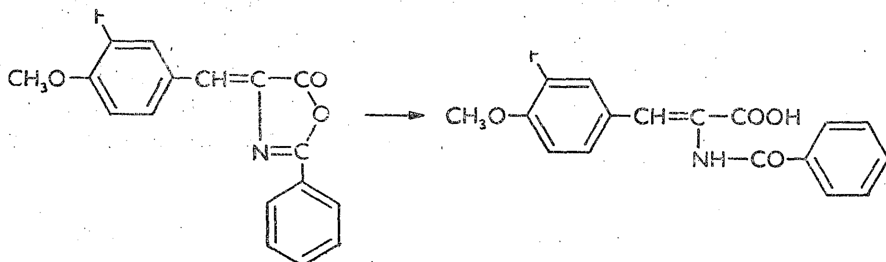


$C_9H_{10}O_3NF$

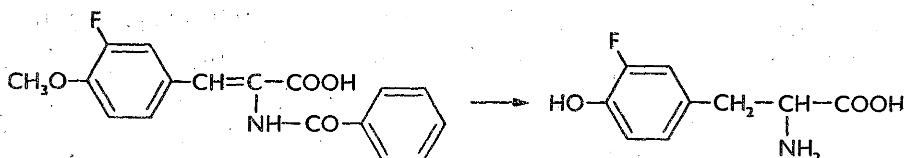
Otrzymuje się go przez kondensację aldehydu 3-fluoro-4-metoksybenzoesowego z kwasem hipurowym. Kondensację prowadzi się na łaźni wodnej w obecności octanu sodowego i kwasu octowego lodowatego:



Powstały w tej reakcji azolakton zmydla się następnie za pomocą 50% alkoholowego roztworu wodorotlenku sodowego. W tych warunkach powstaje kwas benzoiloaminometoksyfluorocynamonowy:



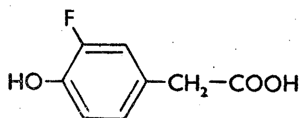
Kwas ten ogrzewany z jodowodorem w roztworze bezwodnika kwasu octowego daje fluorotyrozynę:



Do dalszych pochodnych fluoru, stosowanych w leczeniu nadczynności gruczołu tarczycowego, należy:

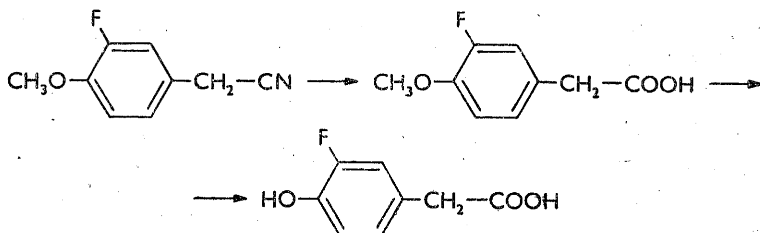
KAPACIN

Kwas 3-fluorohydroksyfenylooctowy.



$C_8H_7O_3F$

Otrzymuje się go przez hydrolizę cyjanku 3-fluoro-4-alkoksybenzylowego, a następnie przez odczepienie reszty eterowej za pomocą bromowodoru:



e) Sole kwasu nadchlorowego

Działanie przeciw tyreotoksykozom wykazuje również kwas nadchlorowy. Z jego soli w lecznictwie stosuje się:

NADCHLORAN POTASOWY

$KClO_4$

Działanie nadchloranu potasowego polega na blokowaniu magazynowania jodu nieorganicznego w gruczole tarczycowym. Przy dostatecznym dawkowaniu efekt terapeutyczny występuje tak samo pewnie i szybko, jak przy stosowanych tyreostatykach. Jednak w kuracji takiej nadchloran potasowy powinien być zawsze jedynym stosowanym środkiem, a w każdym razie nie wolno go łączyć z lekami zawierającymi jod.

Podaje się go początkowo aż do unormowania podstawowej przemiany materii w dawce 1600 do 2000 mg, później dawkę obniża się do 400 mg dziennie. Lek ten podaje się przed lub po jedzeniu, u pacjentów wrażliwych — po jedzeniu z małą ilością płynu.

Stabilizowany roztwór wodny nadchloranu potasowego wprowadzono do lecznictwa pod nazwą IRENAT.

4. HORMONY TRZUSTKI I LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE

a. Hormony trzustki

Znaczenie trzustki w procesach przemiany węglowodanowej wykazali Mehring i Minkowski, którzy w r. 1889 przez usunięcie tego gruczołu u psa spowodowali wystąpienie cukrzycy. W soku trzustki występuje więc

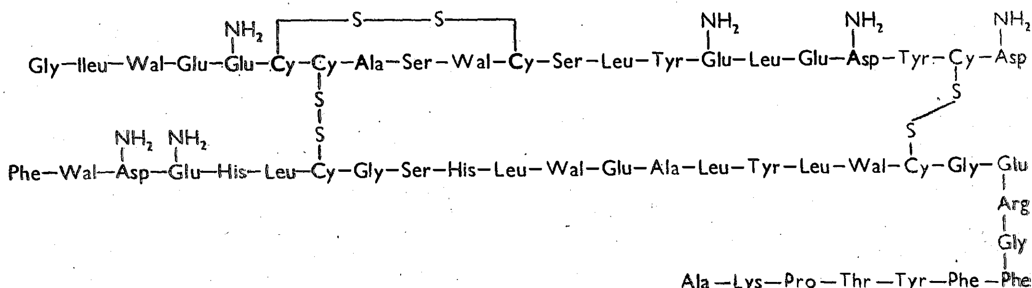
hormon regulujący zawartość glikozy we krwi. Wyodrębnienie tego hormonu, nazwanego w r. 1909 przez Meyera insuliną, napotykało poważne trudności. Pierwszy czynny ekstrakt trzustkowy otrzymano dopiero w r. 1921 (Banting i Best). Czystą insulinę, w postaci krystalicznej, otrzymał Abel w r. 1926. Obecnie hormon ten ma zastosowanie w leczeniu cukrzycy — *diabetes mellitus* i jest produktem oficynalnym w wielu farmakopeach, gdzie występuje pod wieloma postaciami:

INSULINA

Jest to hormon wielopeptydowy wytwarzany przez skupienie komórek w trzustce, tak zwanych wysepek Langerhansa. Wysepki te zawierają dwa rodzaje komórek: komórki B, produkujące insulinę oraz komórki A, wytwarzające glukagon, hormon o przeciwnym do insuliny działaniu. W normalnych warunkach produkcja insuliny i glukagonu znajduje się w równowadze. W przypadku zmniejszonej produkcji insuliny występuje cukrzyca.

Cząsteczka insuliny, o ciężarze 30 000, składa się z dwóch łańcuchów wielopeptydowych, połączonych z sobą poprzez grupy sulfohydrylowe cystyny. Jeden z tych łańcuchów składa się z 21 cząsteczek następujących aminokwasów: glicyny — 1 cząsteczka, izoleucyny — 1, waliny — 2, kwasu glutaminowego — 4, cystyny — 4, alaniny — 1, seryny — 2, leucyny — 2, tyrozyny — 2 i asparaginy — 2. Drugi łańcuch zawiera 30 cząsteczek następujących aminokwasów: glicyny — 3 cząsteczki, waliny — 3, kwasu glutaminowego — 3, cystyny — 2, alaniny — 2, seryny — 1, leucyny — 4, tyrozyny — 2, asparaginy — 1, fenyloalaniny — 3, histydyny — 2, argininy — 1, treoniny — 1, proliny — 1, lizyny — 1 cząsteczkę. Nadto w cząsteczce insuliny występuje 6 wolnych grup aminowych.

Wzór chemiczny cząsteczki insuliny przedstawia się następująco:



Wzór ten podany przez Sangera odnosi się do insuliny wyodrębnionej z trzustki wołów.

Insulina jest związkiem prawie nierozpuszczalnym w wodzie. Rozpuszcza się ona łatwo w środowisku bardziej kwaśnym lub alkalicznym.

W roztworze lekko kwaśnym jest ona trwała w ciągu dłuższego czasu; w środowisku alkalicznym szybko traci swą aktywność.

Otrzymuje się ją przez ekstrakcję z trzustki wołów, świń, owiec. Podaje się insulinę pozajelitowo. Podana doustnie nie wywiera działania, ponieważ w przewodzie pokarmowym ulega rozkładowi pod działaniem fermentów trawiennych.

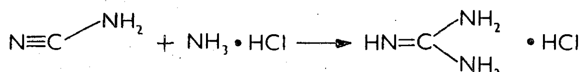
Wartość preparatów insulinowych oznacza się na drodze biologicznej na królikach. Za jednostkę kliniczną insuliny przyjmuje się 1/3 dawki potrzebnej do wywołania wstrząsu hipoglikemicznego, tj. obniżenia poziomu cukru we krwi w ciągu 3 godzin ze 100 mg% na 42 mg% u królika wagi 2 kg, głodzonego przez 24 godziny. Za jednostkę międzynarodową przyjęto 45 μg krystalicznej insuliny, czyli 1 mg krystalicznej insuliny zawiera 22 jednostki międzynarodowe.

Pozajelitowe podawanie insuliny jest kłopotliwe, stąd poszukiwanie takiej postaci, którą można byłoby podawać doustnie. Insuliny takiej nie otrzymano dotychczas, wprowadzono jednak do lecznictwa kilka postaci insuliny.

INSULINA PROTAMINOWA — połączenie insuliny z protaminą, białkiem o charakterze zasadowym. Działanie tego preparatu jest wolniejsze, lecz trwa dłużej. Ta postać insuliny, wprowadzona do lecznictwa w roku 1936, jest nietrwała. Trwalszy preparat otrzymano przez połączenie insuliny protaminowej z solami cynku i wprowadzono go do lecznictwa jako INSULINA CYNKOWO-PROTAMINOWA. Ta postać działa bardzo łagodnie. Stan hipoglikemiczny po insulinie cynkowo-protaminowej występuje niekiedy dopiero po 24 godzinach, a utrzymuje się długo.

b. Leki przeciwcukrzycowe

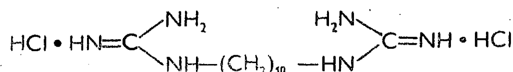
Synteza leków przeciwcukrzycowych — antydiabetycznych zapoczątkowana została spostrzeżeniem, że guanidyna, produkt powstały działaniem cyjanamidu w roztworze alkoholowym na chlorek amonowy:



przyspiesza spalanie glikozy w tkankach, ma więc działanie przeciwcukrzycowe. Praktycznego zastosowania guanidyna jednak nie znalazła ze względu na swą dużą toksyczność. Zablokowanie grup aminowych guanidyny daje pochodne zachowujące właściwości przeciwcukrzycowe, a otrzymane związki są mniej toksyczne. Z pochodnych takich w lecznictwie stosowane są:

SYNTALINA — *SYNTHALINUM*

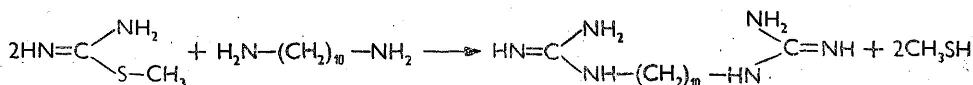
Dwuchlorowodorek dekametylenodwuguanidyny.



$C_{12}H_{28}N_6$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w 25 częściach wody. Temp. topn. 199 — 200°.

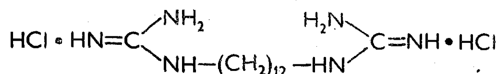
Otrzymuje się go działaniem chlorowodorku metyloizotiomocznika na dekametylenodwuaminę:



Syntalina działa podobnie jak insulina, lecz znacznie wolniej, a działanie jej trwa dłużej. Podawana może być doustnie, jednakże jej działanie przy cukrzycy nie jest stałe.

SYNTALINA B — *SYNTHALINUM B*

Dwuchlorowodorek dodekametylenodwuguanidyny.

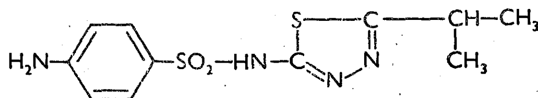


$C_{14}H_{32}N_6$

Związek przeciwcukrzycowy o silniejszym działaniu i lepiej znoszony przez ustrój aniżeli syntalina.

Obie te pochodne nie odegrały jednak większego znaczenia w lecznictwie. Są one zbyt toksyczne, uszkadzają komórki wątroby i dlatego nie znalazły szerszego zastosowania.

Dalsza synteza leków przeciwcukrzycowych wiąże się z wykryciem przez Janbon w r. 1942 zdolności obniżania poziomu cukru we krwi u człowieka przez nowy sulfonamid: p-aminobenzenosulfonamidoizopropylotiodiazol.



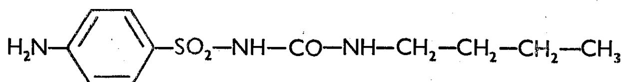
Działanie antydiabetyczne tego związku Bovet przypisał obecności grupy sulfonamidowej. Równocześnie Loubatièrs stwierdził, że działanie przeciwcukrzycowe tego związku zależy od podstawnika w pierścieniu tiodiazolowym, i to najsilniejsze działanie występuje przy podstawniku butylowym trzeciorzędowym, maleje ono w przypadku łańcucha izobutylowego, butylowego, amylowego, izoamylowego, propylowego. Najsłabsze działanie

występuje przy podstawniku izopropylowym. Rodniki etylowy i metylowy nie mają działania. Wg Loubatièrs podstawniki te wzmacniają działanie grupy sulfonamidowej.

Pierwszym sulfonamidem o działaniu antydiabetycznym, wprowadzonym do lecznictwa w r. 1955, jest:

NADISAN

Carbutamid. Glucidoral. Invenol. Orabetic. n-Butylosulfanililomocznik. N-Sulfanililo-N'-butylokarbamid.



$C_{11}H_{17}N_3O_3S$

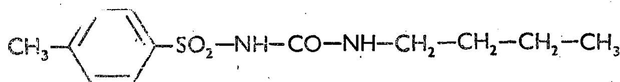
Jest to sulfonamid o właściwościach przeciwcukrzycowych. Zachowuje on jednakże właściwości sulfonamidu: jest lekiem bakteriostatycznym, może wywołać objawy alergiczne, wówczas należy kurację przerwać.

Podaje się go drogą doustną w dawce przeciętnej 0,5 g jednorazowo oraz 1 do 1,5 dziennie. Przedawkowanie może wywołać agranulocytozę.

Właściwości bakteriostatyczne związane są tutaj z obecnością grupy aminowej w położeniu *para* w pierścieniu benzenowym. Zastąpienie tej grupy rodnikiem metylowym dało dalszy lek przeciwcukrzycowy, wprowadzony do lecznictwa jako:

TOLBUTAMIDE

Rastinon. Artosin. Orinase. N-Butylo-N'-toluenosulfonylomocznik.



$C_{12}H_{18}N_2O_3S$

Białe kryształy o słabym smaku. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w alkoholu i acetonie, rozpuszcza się w roztworach wodorotlenków alkalicznych.

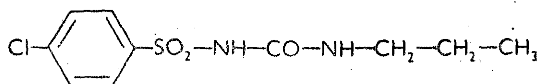
Usunięcie grupy aminowej z pierścienia benzenowego powoduje utratę właściwości sulfonamidów. Tolbutamid nie jest sulfonamidem, a więc nie ma też wyraźnie zaznaczonych właściwości bakteriostatycznych i nie daje reakcji alergicznych.

W działaniu przeciwcukrzycowym przypomina on karbutamid, lecz jest od niego mniej aktywny, mniej toksyczny, może on jednak wywołać leukopenię.

Podaje się go jako lek antydiabetyczny drogą doustną w dawce pierwszego dnia 2,5 do 3 g, w następnych dniach dawka podtrzymująca 1 g dwa razy dziennie.

DIABINESE

N-(p-Chlorobenzenosulfonylo)-N'-propylomocznik.



$C_{10}H_{13}N_2O_3ClS$

Doustny antydiabetyk, aktywniejszy od karbutamidu i tolbutamidu, lecz gorzej znoszony. Stosuje się go w przypadkach nieskomplikowanej cukrzycy o stosunkowo stabilizowanej przemianie materii.

Podaje się go w dawce 0,5 g dziennie w ciągu pierwszych 3 do 7 dni. Następnie, w zależności od reakcji chorego, dawkę redukuje się do 0,05 do 0,1 g. Dawki 0,5 g nie można przekraczać.

Te trzy leki przeciwcukrzycowe dają wyniki w niektórych tylko postaciach choroby. Przyjmowano początkowo, że hamują one wydzielanie się glukagonu, hamującego czynność insuliny. Obecnie przyjmuje się, że leki te, a przede wszystkim grupa sulfonylomocznikowa sprzyja tworzeniu się insuliny w komórkach B, a może nawet hamuje insulinazę, ferment rozkładający insulinę. Z tego względu leki te działają tylko wtedy, jeżeli trzustka może jeszcze wytwarzać insulinę.

B. AMINOKWASY

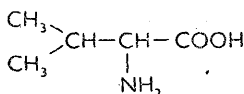
Związki, zawierające w swej cząsteczce równocześnie grupę aminową obok karboksylowej nazywamy aminokwasami. Grupa aminowa w aminokwasach naturalnych występuje w pozycji alfa do grupy karboksylowej. Ponieważ zasadowy charakter grupy aminowej u tych związków ma taką samą siłę, co kwasowy charakter grupy karboksylowej, przeto związki takie, mające tylko jedną grupę aminową i jedną grupę karboksylową, mają charakter obojętny.

W ustroju aminokwasy spełniają bardzo ważną rolę. Są one produktami rozkładu białka, z którego też można je otrzymać na drodze hydrolizy.

Do spotykanych w ustroju aminokwasów należą:

WALINA

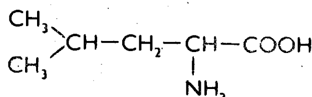
Kwas α-aminoizowalerianowy.



utrzymuje czynność układu nerwowego.

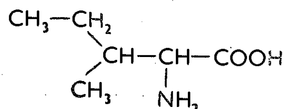
LEUCYNA

Kwas α-aminoizokapronowy.



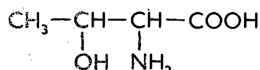
IZOLEUCYNA

Kwas α-amino-β-metylowalerianowy



TREONINA

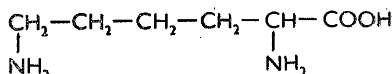
Kwas α-amino-β-hydroksymasłowy



Te trzy kwasy odgrywają bardzo ważną rolę w czynności gruczołów dokrewnych oraz przy zużytkowaniu aminokwasów pobieranych z pokarmem.

LIZYNA

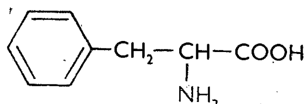
Kwas dwuaminokapronowy



Bierze udział w tworzeniu się i rozwoju kości, podtrzymuje funkcje żeńskich narządów płciowych.

FENYLOALANINA

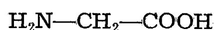
Kwas α-amino-β-fenylopropionowy



W lecznictwie znalazły zastosowanie następujące aminokwasy:

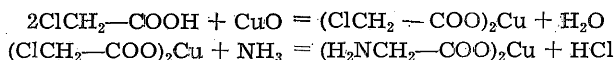
GLIKOKOL — *GLYCOCOLUM*

Glicyna. Glikolamina. Kwas aminooctowy. *Acidum aminoaceticum.*



Bezbarwne kryształy o słodkim smaku. Rozpuszcza się w 4 częściach wody, w 930 częściach alkoholu 90°, nie rozpuszcza się w alkoholu absolutnym i w eterze. Temp. topn. 232 — 236° z równoczesnym zbrunatnieniem.

Otrzymuje się go przez hydrolizę licznych produktów naturalnych, jak np. żelatyny. Syntetycznie — z kwasu jednochlorooctowego działaniem 9% roztworu amoniaku w nadmiarze. Reakcję prowadzi się w obecności tlenku lub węglanu miedzi. W pierwszej fazie tworzy się jednochlorooctan miedzi, który pod działaniem amoniaku przekształca się w glikokolan miedzi. Glikokol uwalnia się następnie działaniem siarkowodoru:



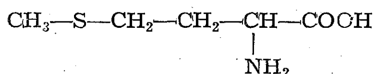
$$2ClCH_2{-}COOH + CuO = (ClCH_2{-}COO)_2Cu + H_2O$$
$$(ClCH_2{-}COO)_2Cu + NH_3 = (H_2NCH_2{-}COO)_2Cu + HCl$$

Znaczenie terapeutyczne glikokolu polega na tym, że bierze on udział w procesach fizjologicznych mięśni: poprawia metabolizm kreatyninowy, który u chorych na dystrofię mięśni ulega zaburzeniu. W tym przypadku glikokol powoduje zatrzymanie kreatyniny w mięśniach i wskutek tego znalazł zastosowanie w leczeniu tej choroby.

Glikokol obniża również poziom cukru we krwi i to zarówno u diabetyków, jak i u ludzi zdrowych. Podany dożylnie działa żółciopędnie. Ma on również właściwości przeciwanafilaktyczne.

METIONINA

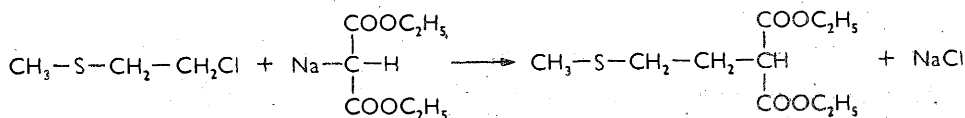
Lobamina. Thiomedon. Kwas α-amino-γ-metylotiomasłowy



$$CH_3{-}S{-}CH_2{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{C}H}{-}COOH$$

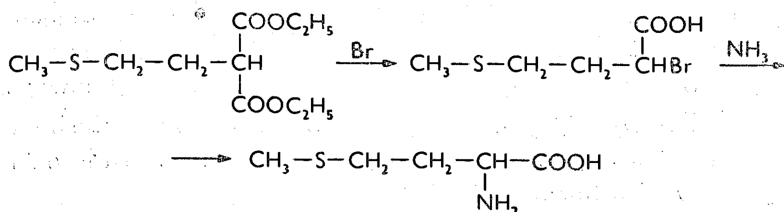
Biały krystaliczny proszek lub płytki o słabym zapachu. Bardzo łatwo rozpuszcza się w alkoholu, słabo w wodzie.

Metionina wyodrębniona została w 1924 roku przez Muellera z kazeiny. Otrzymuje się ją syntetycznie przez kondensację merkaptanu chloroetylometylowego z solą sodową estru dwuetylomalonowego:



$$CH_3{-}S{-}CH_2{-}CH_2Cl + Na{-}\overset{\displaystyle COOC_2H_5}{\underset{\displaystyle COOC_2H_5}{C}}{-}H \longrightarrow CH_3{-}S{-}CH_2{-}CH_2{-}\overset{\displaystyle COOC_2H_5}{\underset{\displaystyle COOC_2H_5}{CH}} + NaCl$$

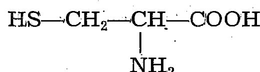
Otrzymany produkt, poddany bromowaniu, przyłącza atom bromu w pozycji alfa. Bromopochodna ta pod działaniem amoniaku przechodzi w metioninę:



Grupa metylowa w metioninie, związana poprzez atom siarki jest labilna. Z tego względu odgrywa ona podstawową rolę jako czynnik lipotropowy oraz jako donator grupy metylowej bierze udział w syntezie choliny. Metionina jest stosowana w przypadkach uszkodzenia wątroby, np. powstałych przez zatrucie chloroformem, czterochlorkiem węgla, salwarsanem itp.

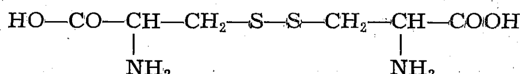
CYSTEINA

Hormogyn. Kwas α-amino-β-sulfohydrylopropionowy. Tioalanina.



Związek ten stosuje się w postaci chlorowodorku. Jest to związek krystaliczny, prawoskrętny. Rozpuszcza się w wodzie, w amoniaku i w kwasach.

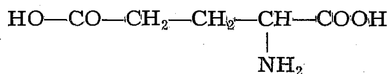
Cysteina w ustroju nie występuje w postaci wolnej. Stanowi ona jeden ze składników trójpeptydu glutationu, biorącego bardzo ważny udział w procesach oksydo-redukcyjnych. Powstaje ona łatwo przez redukcję cystyny, stanowiącej stały składnik rozpadu białka:



W lecznictwie cysteina ma znaczenie na skutek swych właściwości oksydo-redukcyjnych. Stanowi ona w ustroju czynnik ochronny dla hormonów i witamin, przy czym wzmacnia działanie tych związków. Stosowana jest we wszystkich przypadkach słabego funkcjonowania gruczołów o dokrewnym wydzielaniu, szczególnie kory nadnerczy. Podaje się ją drogą doustną.

KWAS GLUTAMINOWY — *ACIDUM GLUTAMINICUM*

Kwas α-aminoglutarowy



Biały krystaliczny proszek. Rozpuszcza się w około 140 częściach wody, nie rozpuszcza się w alkoholu absolutnym. Wodny 1% roztwór wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ +34,9°.

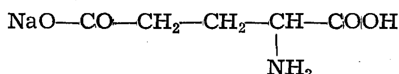
Otrzymuje się go przez hydrolizę glutenu za pomocą stężonego kwasu solnego w temperaturze wrzenia. Z solami cynku daje trudno rozpuszczalny w gorącej wodzie osad i tym różni się od kwasu asparaginowego.

Kwas glutaminowy odgrywa ważną rolę w przemianie materii ośrodków nerwowych. Stosuje się go w leczeniu pewnych psychoz. Daje on również dobre wyniki w leczeniu zatruć wątrobowych.

Kwas glutaminowy w lecznictwie stosowany jest również w postaci soli, do których należy:

GLUTAMINIAN SODOWY — *NATRIUM GLUTAMINICUM*

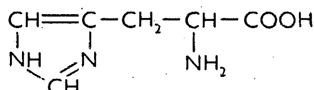
Glutavene. Sól sodowa kwasu l-glutaminowego



Kwas glutaminowy łączy się łatwo również z kwasami i daje sole, z których chlorowodorek znalazł zastosowanie jako lek przy niedokwaśności żołądka.

HISTYDYNA — *HISTIDINUM*

Gerulcin. Larostidin. Kwas α-amino-β-imidazolopropionowy





Bezbarwny krystaliczny proszek o smaku słodkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, dając roztwór alkaliczny. Bardzo słabo rozpuszcza się w alkoholu. Temp. topn. 253°. W roztworze ługu sodowego skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w lewo —39,7°.

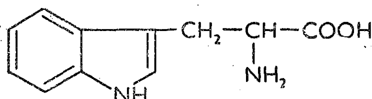
Histydynę otrzymuje się przez hydrolizę substancji albuminowych przede wszystkim z krwi wołowej.

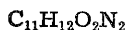
Histydyna bierze udział w tworzeniu się hemoglobiny i wskutek tego bywa stosowana w leczeniu anemii wtórnej oraz w leczeniu wrzodów żołądka i dwunastnicy. Podaje się ją wówczas domięśniowo w 4% roztworze.

Jest to produkt wyjściowy do fabrykacji histaminy.

TRYPTOFAN

Kwas indolo-α-aminopropionowy





Białe błyszczące płytki. Słabo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu na zimno, łatwo rozpuszcza się w wodzie gorącej. Ogrzany do temp. 240° brunatnieje, a przy 252° topi się. W roztworze wodnym jest prawoskrętny, a w roztworze alkalicznym — lewoskrętny.

Otrzymuje się go z produktów degradacji kazeiny.

W ustroju ma podobne znaczenie co histydyna: podnosi zawartość hemoglobiny i wskutek tego bywa stosowany w przypadku anemii oraz w leczeniu wrzodów żołądka i dwunastnicy.

C. WITAMINY

Witaminy są to biokatalizatory doprowadzane do ustroju z zewnątrz. W organizmie odgrywają one poważną rolę, brak ich powoduje występowanie szeregu schorzeń, znanych jako awitaminozy.

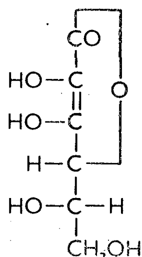
Witaminy dzielimy na dwie grupy:

1. Rozpuszczalne w wodzie.
2. Rozpuszczalne w lipoidach.

Do witamin rozpuszczalnych w wodzie należą:

KWAS l-ASKORBINOWY — *ACIDUM l-ASCORBINICUM*

Witamina C. Cantan. Cebion. Redoxon. Vicelat. *Acidum ascorbicum.* 3-Keto-l-gulofuranolakton (FP III).

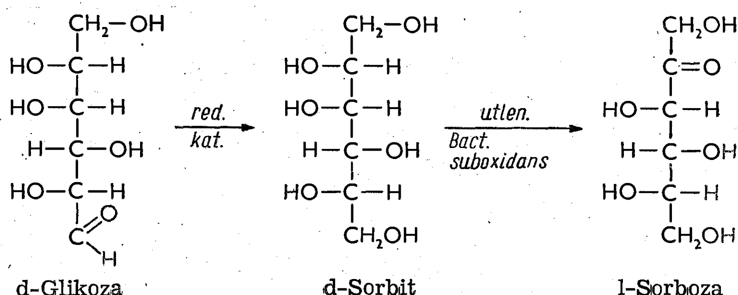


$C_6H_8O_6$

Bezbarwne kryształy lub biały (aż do słabożółtego zabarwienia) proszek ciemniejący powoli na świetle, bez zapachu, o kwaśnym smaku, podobnym do kwasu cytrynowego. Rozpuszcza się w 3 częściach wody, w 30 częściach spirytusu. Nie rozpuszcza się w eterze, chloroformie, olejach. Temp. topn. 188—192°. $[\alpha]_D^{20}$ dla 2% wodnego roztworu wynosi +22 do + 23°; dla 2% roztworu w alkoholu metylowym +50 do + 51°; dla 2% roztworu w mieszaninie z 12 ml 1 n NaOH i 88 ml wody + 112 do +115°.

Witaminę C po raz pierwszy wyodrębnił Szent-Györgyi w roku 1928 z nadnerczy, kapusty i papryki. Budowa tej witaminy została ustalona w 1933 roku. Otrzymuje się ją z roślin albo syntetycznie. Przy syntezie witaminy C wychodzi się obecnie ze skrobi, która poddana hydrolizie ulega rozpadowi do d-glikozy, a ta redukowana katalitycznie przechodzi

w d-sorbit, który utleniany za pomocą *Bacterium suboxidans* przekształca się w l-sorbozę:



Następnie l-sorbozę przeprowadza się w kwas 2-ketogulonowy za pomocą reakcji z fenylohydrazyną, po czym enolizuje, gotując z rozcieńczonym kwasem siarkowym:

Fenylohydrazon

Sorbosazon

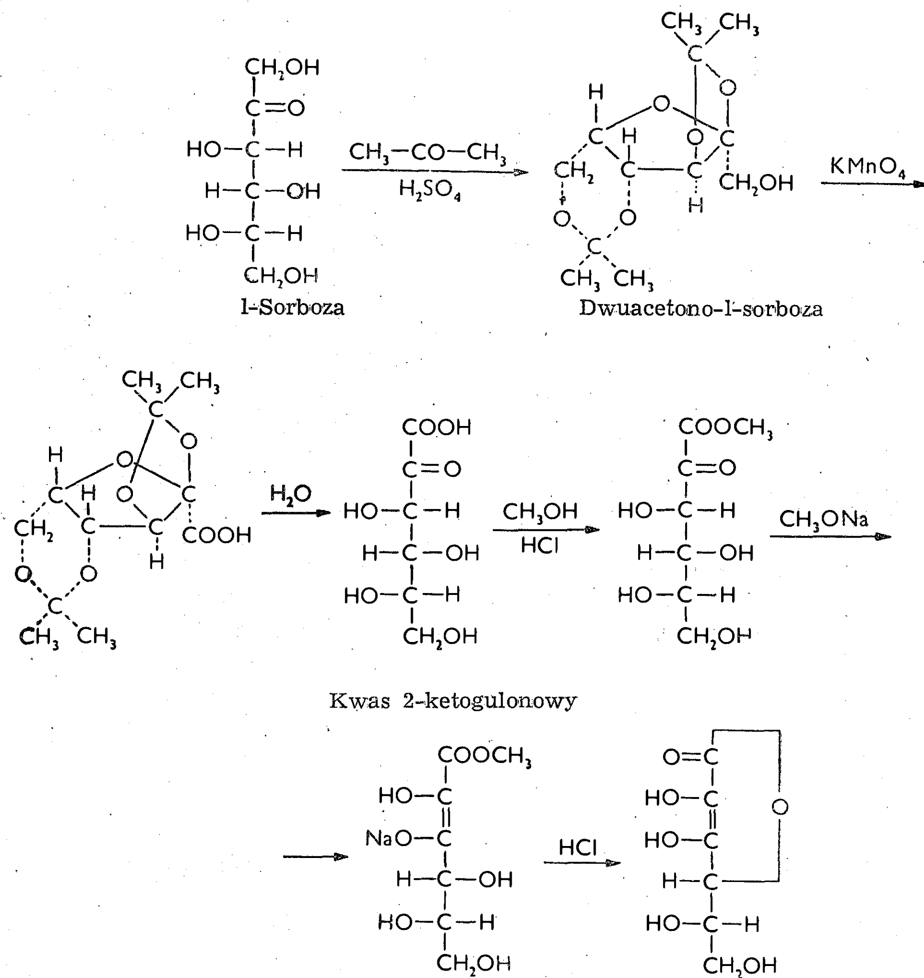
utl.
Br

Oson

Kwas 2-ketogulonowy

Kwas l-askorbinowy

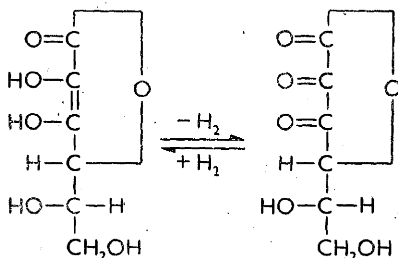
Kwas 2-ketogulonowy można otrzymać z l-sorbozy również na innej drodze. Przekształca się ją najpierw w dwuacetonopochodną, a następnie utlenia się do odpowiedniego kwasu z równoczesnym odczepieniem reszt acetonowych za pomocą kwaśnej hydrolizy:



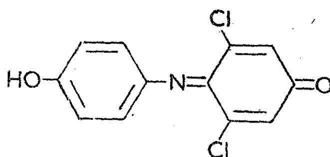
Najbardziej charakterystyczne dla cząsteczki kwasu l-askorbinowego jest ugrupowanie endiolowe, składające się z dwóch wodorotlenów, umieszczonych przy sąsiadujących atomach węgla związanych z sobą podwójnym wiązaniem. Oba wodory tego ugrupowania mają charakter kwaśny. Ugrupowaniu temu witamina C zawdzięcza właściwości redukujące i wrażliwość na utlenianie. W roztworach wodnych ulega ona niszczeniu już pod wpływem tlenu z powietrza, zwłaszcza w środowisku alkalicznym. W procesie utleniania miedź odgrywa rolę katalizatora, dlatego należy unikać aparatury miedzianej. Witaminy C nie można oczyszczać za pomocą węgla aktywowanego, gdyż zaabsorbowany na węglu tlen może ją niszczyć.

Pewne substancje, zwłaszcza takie, w których skład wchodzi grupa sulfohydrylowa, jak np. glutation, tiomocznik, chronią tę witaminę przed utlenianiem. Bardzo dobrym stabilizatorem jest kwas metafosforowy HPO_3.

Mechanizm działania witaminy C nie jest jeszcze dokładnie poznany. Prawdopodobnie główną jej rolą jest przenoszenie wodoru: przez oddawanie dwóch atomów wodoru ugrupowania endiolowego przechodzi ona w kwas dehydroaskorbinowy, który przyjmując dwa atomy wodoru przechodzi znów w kwas askorbinowy:



Oznaczenie witaminy C odbywa się biologicznie lub chemicznie. Metody biologicznego oznaczania mają dziś już właściwie tylko znaczenie historyczne. Oznaczanie chemiczne polega na redukcji szeregu barwników do leukozwiązków (odbarwianie). Do oznaczania kwasu 1-askorbinowego stosuje się obecnie 2,6-dwuchlorofenoloindofenol:



W badanym materiale mogą się znajdować i inne ciała redukujące, dlatego w celu uniknięcia pomyłki oznacza się najpierw ogólną ilość tych substancji, a następnie niszczy się witaminę C przez dodanie miedzi, po czym ponownie oznacza ciała redukujące. Z różnicy otrzymanych wyników oblicza się zawartość witaminy C. Ta metoda daje dobre wyniki tylko przy pH 5 i w nieobecności żelaza.

Za jednostkę witaminy C przyjęto taką najmniejszą jej ilość, która podawana śwince morskiej wagi 200 g chroni ją od szkorbutu przez 2 miesiące. Ilość ta odpowiada 0,5 mg krystalicznej witaminy i stanowi *jednostkę świnki morskiej*. Za jednostkę międzynarodową przyjęto 0,1 powyższej jednostki, tzn. 0,05 mg krystalicznej witaminy.

Nadmiar witaminy C ustrój wydala z moczem, co wykorzystuje się do stwierdzenia awitaminozy. W tym celu 1 tabletkę 2,5-dwuchlorofenoloindofenolu, odbarwiającą się od 1 mg witaminy C, rozpuszcza się w 50 ml wody i dodaje świeży badany mocz. Jako dolną granicę nasycenia ustroju

przyjmuje się stan, w którym 100 ml moczu zawiera 5 mg kwasu askorbinowego, czyli 20 ml moczu na 1 tabletkę. Jeżeli po 30 minutach nastąpi odbarwienie, ustrój jest dostatecznie zaopatrzony w witaminę C. Jeżeli natomiast odbarwienie nie nastąpi, wówczas należy choremu podać pewną ilość witaminy C i ponownie zbadać mocz.. Nieodbarwienie się będzie teraz dowodem awitaminozy.

Witaminę C stosuje się w szkorbucie, krwawieniach z płuc i przewodu pokarmowego, w hemofilii, anemii i chorobach zakaźnych.

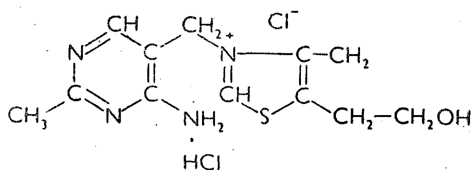
KOMPLEKS WITAMIN B

Grupę witamin B stanowi szereg substancji, których mieszanina stosowana jest w lecznictwie jako Witamina B kompleks lub Polyvital. Liczba związków wchodzących w skład grupy witamin B nie jest znana. Pod względem budowy chemicznej wszystkie składniki tej grupy różnią się między sobą znacznie. Mają one jedną tylko wspólną cechę: są rozpuszczalne w wodzie. Prawie wszystkie składniki tej grupy witamin stanowią części składowe cząsteczki fermentów.

Głównymi przedstawicielami grupy witamin B są:

CHLOROWODOREK TIAMINY — *THIAMINUM HYDROCHLORICUM*

Chlorowodorek aneuryny. *Aneurinae hydrochloridum.* Betaxin. Benerva. Betabion. Berin. Oryzanin. Chlorowodorek 2-metylo-5-(4-metylo-5β-hydroksyetylochlorotiazolo)-metylo-6-aminopirymidyny (FP III).

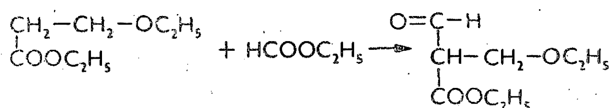




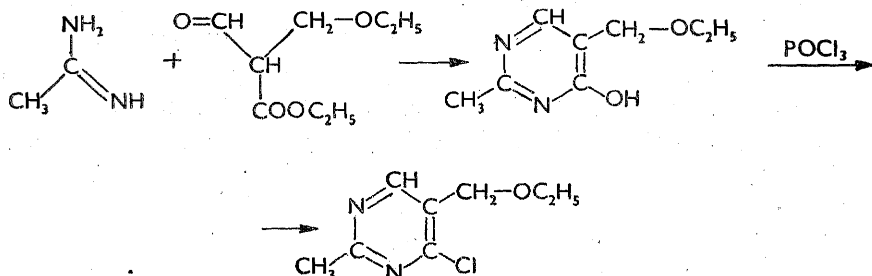
$C_{12}H_{17}ON_4SCl \cdot HCl$

Bezbarwne płytki jednoskośne lub biały krystaliczny proszek o słabym charakterystycznym zapachu i gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 100 częściach spirytusu, w glicerynie, nie rozpuszcza się w acetonie, benzenie, eterze. Temp. topn. 245 — 250° z rozkładem.

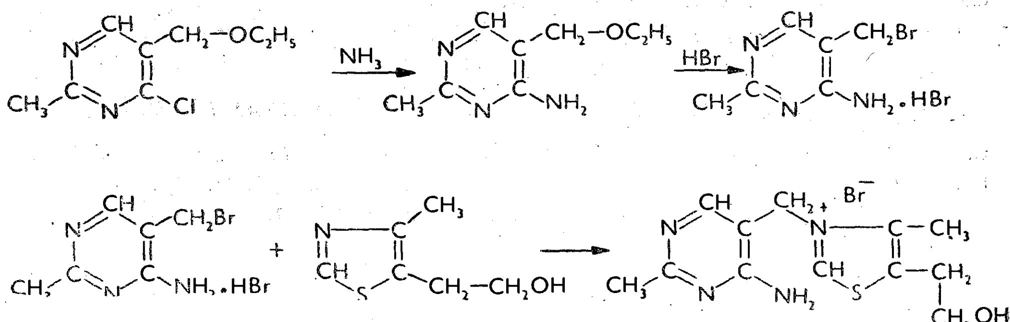
Witaminę B_1 wyosobniono z drożdży lub łusek ryżowych. Otrzymuje się ją również na drodze syntetycznej. Jedna z metod syntezy polega na reakcji mrówczanu etylowego z β-etoksypropionianem etylu:



Powstały związek działaniem acetamidyny przeprowadza się w 4-hydroksy-5-etoksymetylo-2-metylopirymidynę, którą następnie działaniem tlenochlorku fosforu przekształca się w chloropochodną:

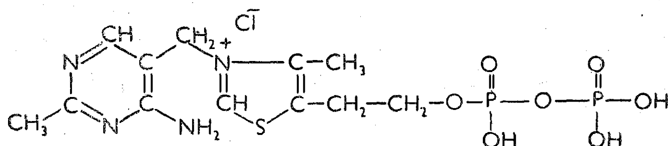


Chlor w cząsteczce zastępujemy grupą aminową działaniem alkoholowego roztworu amoniaku, po czym za pomocą bromowodoru przeprowadza się ją w pochodną bromową, którą wreszcie kondensujemy z 4-metylo-5-β-hydroksyetylotiazolem w obecności alkoholu butylowego. W ten sposób otrzymujemy bromową pochodną witaminy B_1 — oficynalną w Farmakopei Radzieckiej 8.



Chlorowodorek tiaminy otrzymuje się działaniem chlorku srebrowego na otrzymaną pochodną bromową.

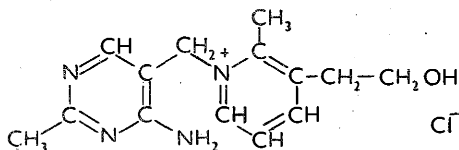
Jednostkę witaminy B_1 stanowią 3 γ, czyli 0,003 mg czystego syntetycznego chlorowodorku tiaminy. Minimalne dzienne zapotrzebowanie człowieka na witaminę B_1 wynosi od 1 do 2 mg. Ilość ta wzrasta w pewnych okresach życia. Witaminę B_1 podaje się w przypadkach zapaleń nerwów, alkoholizmu, przy wytężonej pracy mięśni. W śluzówkach jelit aneuryna ulega fosforylacji i zostaje resorbowana w postaci estru kwasu pirofosforowego:



Ester kwasu pirofosforowego aneuryny stanowi grupę prostetyczną karboksylaz (kokarboksylazy) i bierze udział w przemianie węglowodanów.

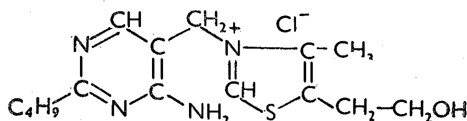
Kokarboksylazę otrzymuje się z aneuryny, a ściślej z jej estru ortofosforowego, przez ogrzanie z kwasem metafosforowym lub ortofosforowym w obecności pięciotlenku fosforu.

Zastąpienie pierścienia tiazolowego w cząsteczce aneuryny pierścieniem pirydynowym prowadzi do otrzymania substancji hamującej działanie tiaminy, do antywitaminy B_1 — p i r y t i a m i n y.

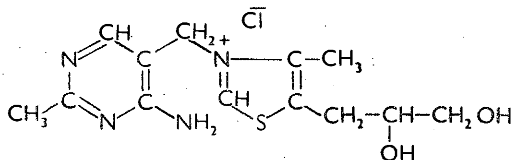


Podawanie zwierzętom pirytiaminy wywołuje u nich powstawanie awitaminozy B_1.

Do dalszych antagonistów witaminy B_1 należy również b u t y l o t i a m i n a, związek otrzymany przez zastąpienie grupy metylowej w pierścieniu pirymidynowym grupą butylową:

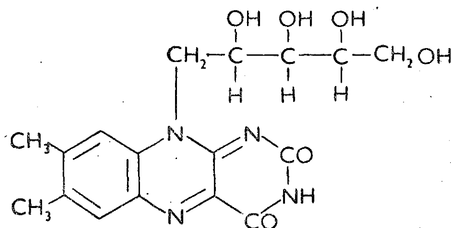


oraz h o m o t i a m i n o g l i k o l, związek otrzymany przez wprowadzenie drugiej grupy wodorotlenowej w łańcuchu etylowym pierścienia tiazolinowego:



RYBOFLAWINA — *RIBOFLAVINUM*

Lactoflavinum. Ovoflavinum. Witamina B_2. Witamina G. 6,7-Dwumetylo-9-(d-rybitylo-1)-izoalloksazyna (FP III).

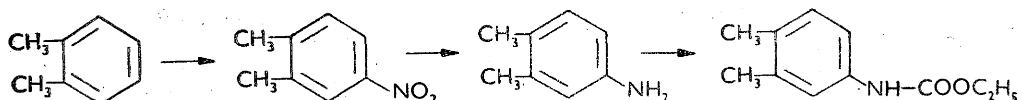


$C_{17}H_{20}O_6N_4$

Żółtopomarańczowy, krystaliczny proszek o słabym zapachu i gorzkim smaku. Trudno rozpuszcza się w wodzie i spirytusie, nie rozpuszcza się w eterze, chloroformie. Temp. topn. 281 — 285° z rozkładem. Rozpuszczalność w wodzie ryboflawiny podnoszą takie ciała, jak uretan, mocznik,

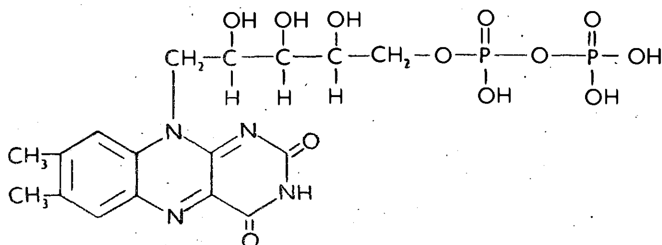
salicylan sodowy. Roztwory ryboflawiny w alkaliach są nietrwałe. Witamina ta jest wrażliwa na działanie tlenu. Roztwór wodny, zawierający 0,05% ryboflawiny wykazuje skręcalność —110 do —130°. Wodne roztwory ryboflawiny są w świetle przechodzącym zabarwione na zielonożółto i wykazują zielonożółtą fluorescencję, która znika po zakwaszeniu i powraca po zalkalizowaniu.

Ryboflawinę wyodrębniono z drożdży lub z wątroby wołowej. Syntetycznie otrzymuje się ją z o-ksylenu, który nitrowany przechodzi w 3,4-dwumetylonitrobenzen. Katalityczna redukcja prowadzi następnie do odpowiedniej aminy. Grupę aminową zabezpiecza się przed dalszymi przemianami przez przekształcenie jej w grupę karboetoksyaminową:



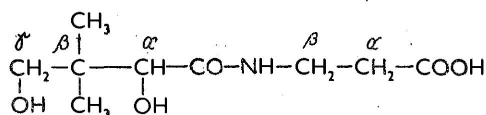
Otrzymany związek poddaje się nitrowaniu, a następnie redukcji. Powstały 1-karboetoksy-3,4-dwumetylofenylo-6-aminobenzen kondensowany z d-rybozą daje 2-karboetoksyamino-4,5-dwumetylofenylo-d-rybaminę, którą hydrolizuje się do wolnej aminy. Otrzymana 2-amino-4,5-dwumetylofenylo-d-rybamina kondensowana z alloksanem w środowisku kwaśnym dają ryboflawinę:

Ester kwasu fosforowego ryboflawiny stanowi część składową żółtego fermentu oddechowego, mianowicie jego składnik barwny. W tej postaci bierze ona udział w procesach oksydo-redukcyjnych.



KWAS PANTOTENOWY — *ACIDUM PANTOTHENICUM*

α,γ-Dwuhydroksy-β,β-dwumetylobutyro-β'-alanina

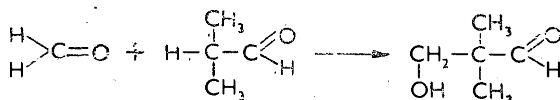


$C_9H_{17}O_5N$

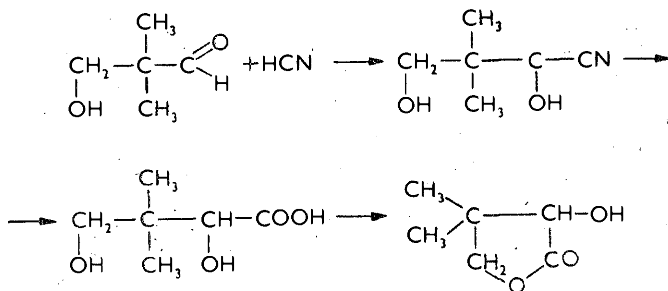
Żółta oleista ciecz rozpuszczalna w wodzie, alkoholu, acetonie. Słabo rozpuszcza się w eterze, nie rozpuszcza się w chloroformie, benzenie.

Kwas ten jest szeroko rozpowszechniony w świecie roślinnym i zwierzęcym. U kur i szczurów brak jego wywołuje zatrzymanie wzrostu oraz objawy skórne. Jest to nieodzowny czynnik biotyczny pobudzający wzrost drożdży, bakterii kwasu mlekowego, bakterii błonicy i innych.

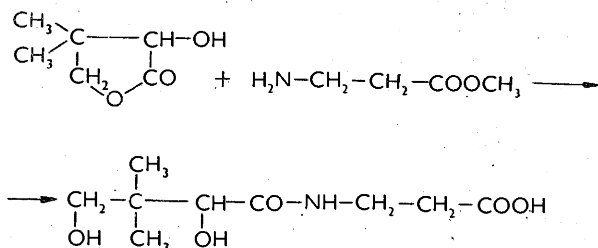
Otrzymuje się go z drożdży, otrębów ryżowych, z wątroby wołowej i owczej. Syntetycznie można go otrzymać przez kondensację aldehydu mrówkowego z aldehydem izomasłowym:



Powstały w tej reakcji aldehyd β-hydroksy-α,α-dwumetylopropionowy, poddany działaniu cyjanowodoru, a następnie zmydlany daje kwas α,γ-dwuhydroksy-β,β-dwumetylomasłowy, przechodzący w lakton α-hydroksy-β,β-dwumetylo-γ-masłowy:



Otrzymany lakton ma jeden atom węgla asymetrycznego, jest więc optycznie czynny. W reakcji tej powstaje mieszanina racemiczna którą rozszczepia się za pomocą chininy. Lakton lewoskrętny, kondensowany z β-alaniną daje kwas prawoskrętny o identycznym działaniu fizjologicznym z naturalnym kwasem pantotenowym:



Odmiana lewoskrętna nie ma działania fizjologicznego.

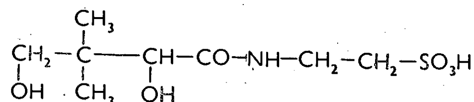
Kwas pantotenowy stosowany jest w lecznictwie w postaci soli, do których należy:

PANTOTENIAN WAPNIOWY — *CALCIUM PANTOTHENICUM*

Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o słabo gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 7 częściach wody, nie rozpuszcza się w alkoholu. Sól ta jest wrażliwa na ogrzewanie. W kwaśnych lub alkalicznych roztworach rozkłada się do amidu. Temp. topn. 195 — 196°.

Otrzymuje się ją przez kondensację laktonu α-hydroksy-β,β-dwumetylo-γ-masłowego z solą sodową β-alaniny, a następnie przeprowadza się w sól wapniową.

Kwas pantotenowy stanowi część składową koacetylazy, tzw. koenzymu A. Zmiany w budowie kwasu pantotenowego, np. estryfikacja, obniżają jego właściwości farmakodynamiczne, a nawet mogą je całkowicie usunąć. Zastąpienie grupy karboksylowej —COOH grupą —SO_3H daje patoilotaurynę, ciało antywitaminowe, wstrzymujące wzrost drobnoustrojów:



Kwas pantotenowy ma znaczenie w leczeniu schorzeń skóry.

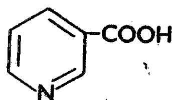
WITAMINA PP

Witamina przeciwpelagryczna. Brak jej w ustroju powoduje schorzenia zwane pelagrą lub rumieniem lombardzkim. Choroba ta charakteryzuje się zaburzeniami w trawieniu, zmianami w tkance skórnej, objawami ner-

wowymi. Na skórze występują charakterystyczne plamy, stąd nazwa tej choroby pelagra — *pella agra* — twarda skóra. Witaminę tę stanowią dwie substancje:

KWAS NIKOTYNOWY — *ACIDUM NICOTINICUM*

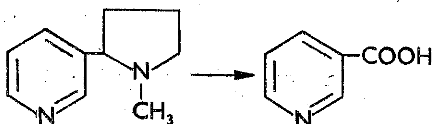
Niacin. Kwas β-pirydynokarboksylowy.



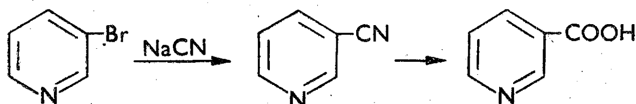

$C_6H_5O_2N$

Bezbarwne kryształy prawie bez zapachu, o smaku kwaśnym. Rozpuszcza się w 75 częściach wody, bardzo łatwo w wodzie wrzącej i wrzącym alkoholu. Nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 234—237°. Ogrzewany z 4-krotną ilością wapna sodowanego wydziela zapach pirydyny.

Kwas nikotynowy otrzymuje się przez utlenianie nikotyny albo β-pikoliny za pomocą kwasu azotowego lub nadmanganianu potasowego:



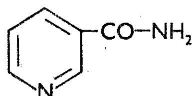
Można go otrzymać również z bromopirydyny, która pod działaniem cyjanku sodowego przechodzi w cyjanopirydynę, czyli nitryl kwasu nikotynowego. Hydroliza tego nitrylu daje kwas nikotynowy:



Drugą substancją stanowiącą witaminę PP jest:

AMID KWASU NIKOTYNOWEGO — *NICOTINAMIDUM*

Niacin amid. Niamid. Nicobion. Nicotamid. Witamina PP. Amid kwasu pirydyno-β-karboksylowego. Amid kwasu pirydyno-3-karboksylowego (FP III).

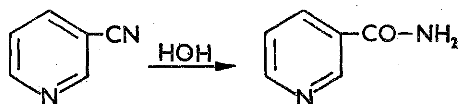



$C_6H_6ON_2$

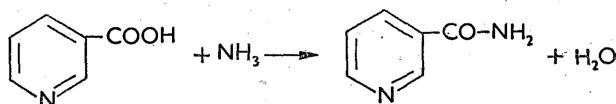
Biały krystaliczny proszek prawie bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 1,5 części spirytusu 95°, w 10 częściach gliceryny. Trudno rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 128—131°. Ogrzewany w suchej probówce wydziela zapach pirydyny. 0,1-procentowy

roztwór amidu po dodaniu mieszaniny otrzymanej przez wkraplanie 10-procentowego roztworu cyjanku potasowego do wody bromowej aż do odbarwienia i następnie 2,5-procentowego roztworu aniliny w wodzie, daje złotożółte zabarwienie. Gotowany z roztworem wodorotlenku sodowego wydziela zapach amoniaku. Kwas nikotynowy reakcji tej nie daje.

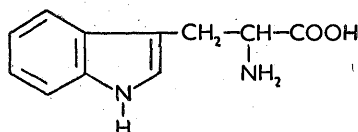
Amid kwasu nikotynowego stanowi konieczny czynnik wzrostowy dla bakterii. Występuje on w drożdżach, mięśniach, rybach, tranie, zbożu, jarzynach. Syntetycznie otrzymuje się go przez częściową hydrolizę cyjanopirydyny:



Można go otrzymać również działaniem amoniaku na kwas nikotynowy·



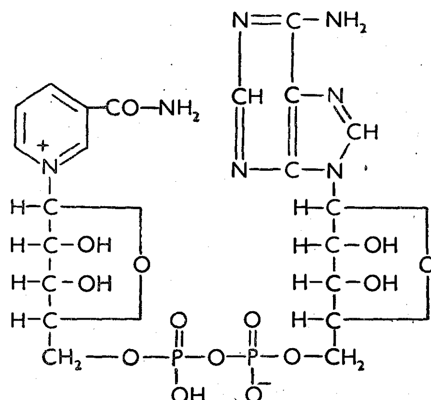
W ustroju kwas nikotynowy może powstawać z tryptofanu:



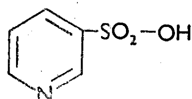
Z tego powodu aminokwas ten nazywa się czasami prowitaminą kwasu nikotynowego. Przemiana tryptofanu w kwas nikotynowy odbywa się przy współudziale aderminy — witaminy B_6.

Dzienne zapotrzebowanie człowieka na witaminę PP wynosi około 0,015 g. Ilość tę zawiera normalne pożywienie człowieka.

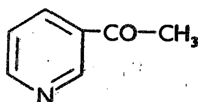
Amid kwasu nikotynowego jest częścią składową koenzymów różnych dehydraz, np. kodehydrazy I, czyli kozymazy, mających duże znaczenie w procesach oksydo-redukcyjnych, jako przenośniki wodoru:



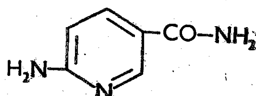
Istnieją substancje, które z powodu podobieństwa w budowie chemicznej do amidu kwasu nikotynowego wypierają go z cząsteczki koenzymu i wskutek tego działają jako antywitaminy. Do takich substancji należy kwas pirydyno-3-sulfonowy:



Dla ssaków związek ten nie ma znaczenia, hamuje on jednak wzrost bakterii. Istnieją również substancje nieczynne w stosunku do bakterii, wywołujące jednak awitaminozy u zwierząt wyższych. Do takich ciał należy 3-acetylopirydyna:

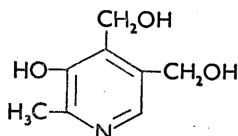


Potężnym antagonistą amidu kwasu nikotynowego jest amid kwasu 6-aminonikotynowego:



PIRYDOKSYNA

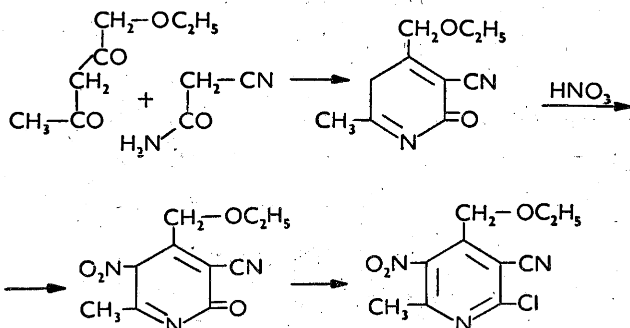
Adermina. Witamina B_6. 3-Hydroksy-4,5-dwuhydroksymetylo-2-metylopirydyna.



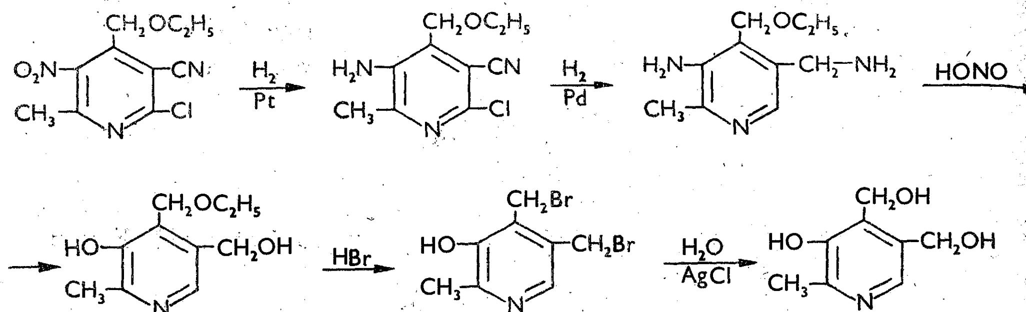
$C_8H_{11}O_3N$

Ciało krystaliczne o temp. topn. 159—160°. Łatwo rozpuszcza się w wodzie.

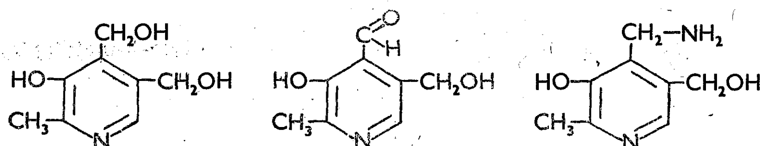
Witamina ta występuje w wątrobie, drożdżach, mięśniach, mózgu. Syntetycznie otrzymuje się ją przez kondensację etoksyacetyloacetonu z cyjanoacetamidem. Otrzymany 3-cyjano-4-etoksymetylo-6-metylo-2-pirydon działaniem kwasu azotowego przeprowadza się w nitropochodną, a następnie chloruje za pomocą pięciochlorku fosforu:



Pochodną nitrową następnie redukuje się za pomocą wodoru w obecności platyny do pochodnej aminowej i w obecności palladu redukuje się grupę nitrylową przy równoczesnym odczepieniu atomu chloru w pozycji 2. Grupy aminowe w pozycji 3 i 5 zastąpione zostają przez grupy wodorotlenowe działaniem kwasu azotawego. Wreszcie działaniem 48% roztworu bromowodoru przeprowadza się w pochodną bromową, po czym za pomocą wody i srebra — w aderminę:

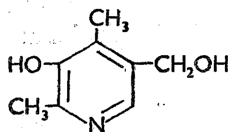


Właściwości fizjologiczne witaminy B_6 posiada również pirydoksal i pirydoksamina:

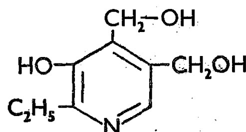


Ciała te w ustrojach wyższych mogą się wzajemnie zastępować, u pewnych bakterii zastępowanie takie nie jest możliwe.

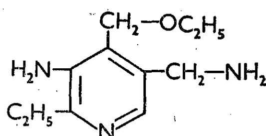
Adermina występuje w grupach prostetycznych transaminaz i dekarboksylaz aminokwasów. Zmiany w budowie cząsteczki aderminy mogą prowadzić do powstawania antymetabolitów. Przez usunięcie grupy wodorotlenowej w pozycji 4 powstaje antyadermina — dezoksypirydoksyna:



Związek ten jest toksyczny dla człowieka. Zastąpienie grupy metylowej w pozycji 2 grupą etylową daje etylopirydoksynę o właściwościach antyaderminy:

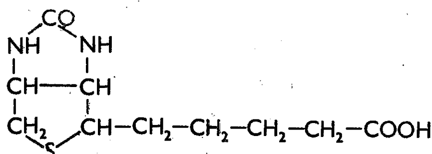


Szczególnie aktywnym antymetabolitem jest 2-etylo-3-amino-4-etoksymetylo-5-aminometylopirydyna:



BIOTYNA

Bios IIb. Koenzym R. Witamina B_W. Witamina H. Kwas 2'-keto-3,4-imidazolido--2-czterohydrotiofenowalerianowy.



$C_{10}H_{16}O_3N_2S$

Bezbarwne igiełki, rozpuszczalne w wodzie i spirytusie. Nie rozpuszczają się w eterze, chloroformie, eterze naftowym. Temp. topn. 232° z rozkładem. Roztwór biotyny w 0,1 n roztworze NaOH skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego o +92°. Jest to związek odporny na ogrzewanie i na działanie kwasów i zasad.

Biotyna, jak już sama nazwa wskazuje, należy do czynników koniecznych do rozwoju drobnoustrojów. Istnienie tej grupy ciał, stanowiących czynnik wzrostowy, stwierdził w r. 1871 Liebig. W r. 1901 Wildiers związkom tym nadał nazwę b i o t y k i — ciał koniecznych do rozwoju drobnoustrojów.

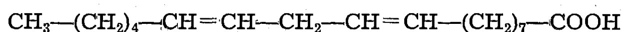
Jest to ciało polecane jako czynnik zapewniający prawidłową przemianę materii. Występuje ono w drożdżach i prawie we wszystkich organizmach. U człowieka biotynę syntetyzuje flora jelitowa. Przy stosowaniu chemoterapeutyków, a zwłaszcza antybiotyków, następuje niszczenie również flory syntetyzującej biotyki i wskutek tego przy kuracji antybiotykami może wystąpić awitaminoza biotynowa. W takim przypadku należy biotynę — witaminę H — podawać w postaci leku.

Do witamin B zalicza się również grupę witamin kwasu foliowego, obejmującą: kwas p-aminobenzoesowy, kwas foliowy, kwas folinowy oraz witaminę B_{12}. Witaminy te biorą udział w tworzeniu się krwi i dlatego omówione zostaną w rozdziale „Leki krwiotwórcze".

Wyższe kwasy tłuszczowe, zawierające w swej cząsteczce kilka wiązań nienasyconych, mogą również odgrywać rolę witamin. Brak tych kwasów wywołuje powstanie łupieżu, suchość skóry i jej zapalenie, wypadanie włosów. Kwasy te otrzymały nazwę WITAMINY F. Do nich należą między innymi:

KWAS LINOLOWY

Kwas 9,12-linolowy



$$CH_3—(CH_2)_4—CH{=}CH—CH_2—CH{=}CH—(CH_2)_7—COOH$$

KWAS LINOLENOWY

Kwas 9,12,15-linolenowy



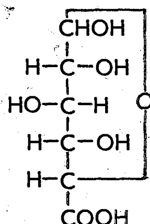
$$CH_3—CH_2—CH{=}CH—CH_2—CH{=}CH—CH_2—CH{=}CH—(CH_2)_7—COOH$$

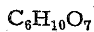
Witamina F ma znaczenie w pielęgnowaniu skóry.

Sole sodowe kwasów linolowego i linolenowego stanowią preparat, spotykany w lecznictwie pod nazwą K a i n o n, stosowany w przypadku żylaków i hemoroidów.

Rolę witaminy odgrywa również:

KWAS GLIKURONOWY





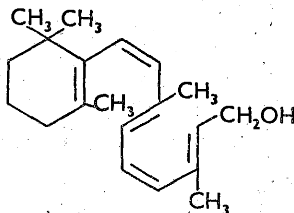
$C_6H_{10}O_7$

Witamina ta potrzebna jest szczególnie dla rozwoju i wzrostu ptaków. W ustroju ludzkim kwas glikuronowy zobojętnia niektóre ciała trujące, tworząc połączenia, które następnie jako rozpuszczalne w wodzie zostają wydalone z moczem.

Do rozpuszczalnych w lipidach witamin należą:

WITAMINA A — *VITAMINUM A*

Axerophthol. Vitasterin A. Vogan. Witamina antykseroftalmiczna. Roztwór olejowy witaminy A. Oleavitaminum A. 2-(3,7-Dwumetylo-2,4,6,8-nonantetren-1-01)-1,1,3-trójmetylo-Δ_2-cykloheksen (FP III).





$C_{20}H_{31}O$

W roku 1909 Stepp wykonał badania nad pożywieniem. Stwierdził on, że myszy żywione pokarmem wyekstrahowanym mieszaniną eterowo-alkoholową ulegają pewnym chorobom. Początkowo sądzono, że z pożywie-

nia usunięto tylko tłuszcz; a więc dodając go do wspomnianego pożywienia, powinno się wyrównać tę stratę. Okazało się jednak, że dodatek tłuszczu nie usuwa powstałego zaburzenia.

W latach 1912—1913 Hopkins i MacCollum stwierdzili, że wskutek wyekstrahowania pożywienia następuje u młodych szczurów zahamowanie wzrostu i charakterystyczne zapalenie spojówek oka. Zaburzenia te znikały, jeśli zwierzętom podawano mleko, masło lub tran, co pozwalało przypuszczać, że w produktach tych istnieje pewna witamina. Domniemanej witaminie nadano nazwę witamina A — witamina wzrostowa. Początkowo nie odróżniano witaminy A od witaminy D, występujących obok siebie w tranie. Podczas dokładniejszych badań okazało się jednak, że przepuszczenie strumienia powietrza przez tran niszczy czynnik wzrostowy A, nie niszczy natomiast czynnika antyrachitycznego.

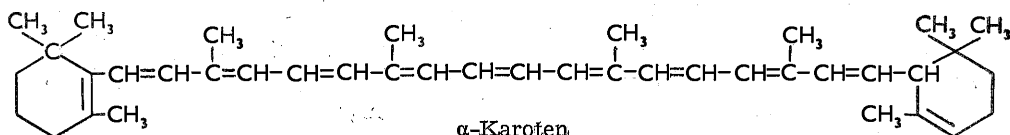
Obecność witaminy A wykrywa się za pomocą chlorku antymonawego. Mianowicie chloroformowy jej roztwór daje z tym odczynnikiem charakterystyczne niebieskie zabarwienie.

Budowę witaminy A ustalił Karrer. Cząsteczka jej zawiera w łańcuchu bocznym cztery wiązania podwójne, co uzasadnia istnienie 16 izomerów typu *cis-trans*.

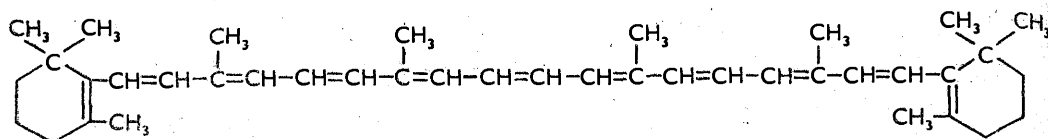
Zupełnie czysta witamina A krystaliczna, handlowa jest cieczą oleistą koloru jasnożółtego, nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w olejach. Obecność czterech wiązań podwójnych w jej cząsteczce czyni ją bardzo podatną na utlenianie, zwłaszcza w wysokiej temperaturze. Stąd witamina A jest czuła na gotowanie. Środki redukujące konserwują tę witaminę. Bez dostępu powietrza można ją ogrzać bez szkody do 120°.

Brak witaminy A u ludzi wywołuje bardzo poważne szkody: mianowicie kseroftalmię, zmętnienie i zrogowacenie spojówki oka, stąd nazwa witamina akseroftalmiczna. Poza tym brak jej powoduje również kurzą ślepotę, czyli niedowidzenie o zmroku, ogólną depresję wzrostu komórek, wypadanie włosów i krwawienia.

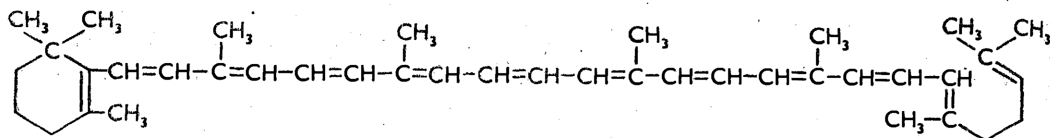
Witaminę A spotyka się wyłącznie w ustrojach zwierzęcych. W roślinach występują prowitaminy A — ciała roślinne, które wątroba zwierząt przerabia na witaminę. Prowitaminy A należą do karotenoidów, barwników polienowych o zabarwieniu od żółtego do czerwonego. Nazwę otrzymały od karotenu, najważniejszego przedstawiciela tej grupy ciał, wykrytego w r. 1930 w marchwi. Pierwsze badania nad karotenoidami przeprowadził w r. 1911 botanik rosyjski Cwiet, profesor Uniwersytetu Warszawskiego, twórca chromatografii. Z karotenoidów charakter prowitaminy A mają tylko α-, β- i γ-karoteny oraz kryptoksantyna:



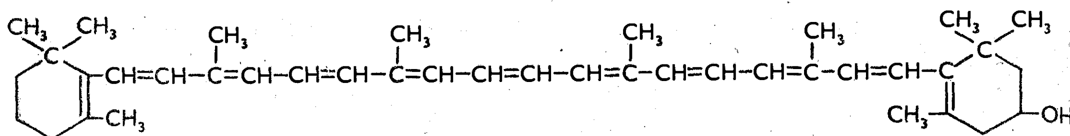
α-Karoten



β-Karoten



γ-Karoten



Kryptoksantyna

Utlenianie β-karotenu daje dwie cząsteczki witaminy A, utlenianie α- i γ-karotenu daje tylko jedną cząsteczkę witaminy. Proces ten może zachodzić tylko w wątrobie zwierząt wyższych; witaminy tej *in vitro* na tej drodze nie udało się dotychczas uzyskać.

Witaminę A oznacza się za pomocą analizy biologicznej i chemicznej. Biologicznie oznacza się na szczurach: młode szczury karmi się pokarmem pozbawionym witaminy A. Żywność taką otrzymuje się przez pokropienie jej roztworem chlorku żelazowego, który, jako doskonały przenośnik tlenu, niszczy witaminę i prowitaminy.

Jednostką szczurzą nazywamy taką ilość witaminy A, która podawana codziennie, w ciągu 35 dni, spowoduje u pięciotygodniowych szczurów przyrost na wadze 15 g i zapobieganie kseroftalmii.

Jednostka międzynarodowa oparta jest na określonej masie witaminy. Jest to taka ilość witaminy A, która odpowiada działaniu 0,6 γ β-karotenu rozpuszczonego w oleju kokosowym (1 γ = 0,001 mg). 1 g czystej witaminy A odpowiada działaniu 3 400 000 jednostek międzynarodowych.

Oznaczanie witaminy A na drodze chemicznej dokonuje się przez porównanie intensywności niebieskiego zabarwienia, otrzymanego z roztworem trójchlorku antymonu.

Dzienne zapotrzebowanie witaminy A przez człowieka oblicza się na 1,5 mg, czyli 3000 do 5000 j. m.

Głównym lekiem dostarczającym witaminę A jest tran. Ma on jednak poważną wadę: nieprzyjemny zapach.

Surowcem do otrzymywania prowitaminy A jest marchew, liście pokrzywy, szpinak. Prowitaminę, tj. karoteny wyciąga się za pomocą benzenu.

Zmiany w budowie witaminy A powodują znikanie jej właściwości biologicznych. Jedynie estryfikacja nie przynosi szkody, a nawet estry mogą mieć silniejsze działanie od samej witaminy.

Preparaty witaminy A zwiększają odporność skóry, błon śluzowych. Stosuje się więc je w niektórych chorobach skórnych oraz dla zwiększenia apetytu i pobudzenia wzrostu, w niedokrwistości, przy nadczynności tarczycy.

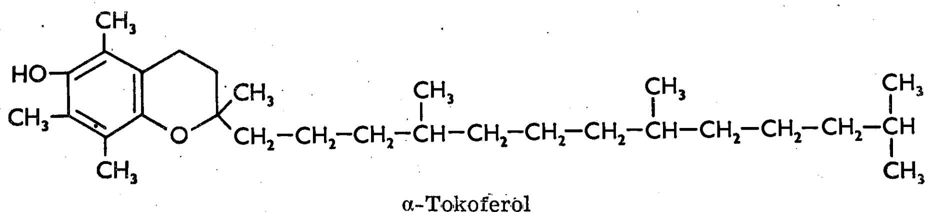
WITAMINA E

Tokoferole

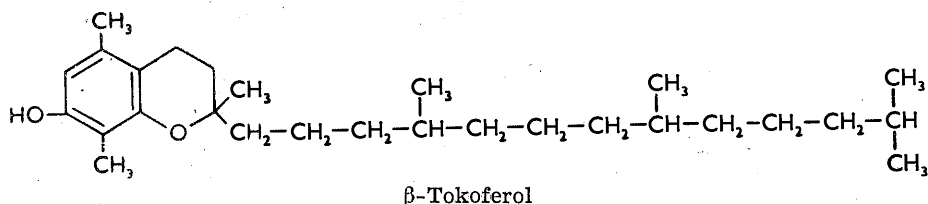
Pierwsze spostrzeżenia o istnieniu witaminy E, niezbędnej do normalnego rozmnażania się, zostały poczynione w r. 1920 przez Matilla i Conklina, którzy spostrzegli, że szczury żywione wyłącznie mlekiem rosną normalnie, lecz są częściowo bezpłodne. Drugie pokolenie takich szczurów jest już całkowicie bezpłodne. W roku 1922 Evans i Bishop stwierdzili, że bezpłodność ta może być uleczona przez podawanie substancji znajdującej się w oleju z kiełków pszenicy, w świeżej sałacie lub w alfa-alfa. Substancji tej B. Sure nadał w r. 1923 nazwę witamina E. Wyodrębnił ją Evans w r. 1934, budowę ustalił Fernholz w r. 1937, a syntezy dokonał Karrer w r. 1938.

Witamina E nie jest ciałem jednorodnym. Składa się ona co najmniej z dwóch tokoferoli.

Tokoferole α i β są bardzo rozpowszechnione w świecie roślinnym, są one pochodnymi chromanu:



α-Tokoferol

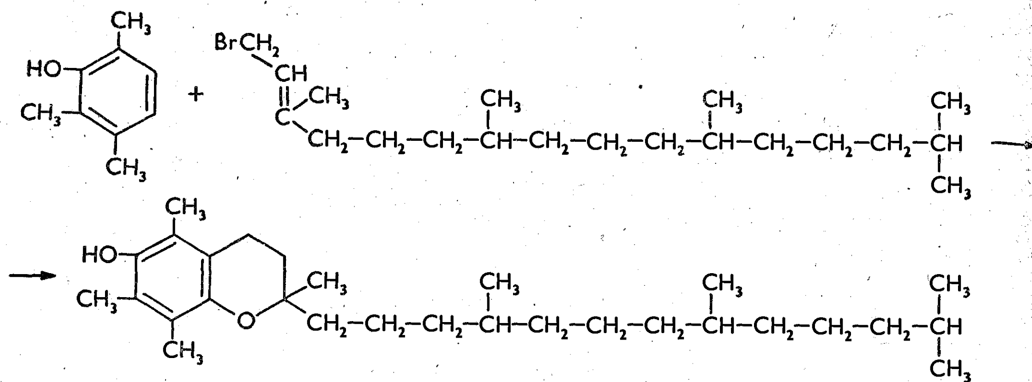


β-Tokoferol

Materiałem wyjściowym do otrzymywania witaminy E jest najczęściej olej z kiełków pszennych, otrzymanych przy odpowiednim mieleniu pszenicy. Ze świeżych nie zjełczałych zarodków otrzymuje się olej w ilości 8 do 10% przez wyciskanie albo przez wyciąganie eterem lub eterem naftowym.

Najważniejszym balastem w tym produkcie jest olej tłusty. Pozbywa się go przez zmydlanie alkoholowym roztworem ługu i eterem naftowym. Po odparowaniu eteru pozostaje brunatna masa, zawierająca około 90% sterydów (sytosteroli), które usuwa się przez frakcjonowaną krystalizację z pentanu. Czystą witaminę E otrzymuje się następnie przez przeprowadzenie otrzymanego koncentratu w ester kwasu alofanowego, przepuszczenie przez kolumnę adsorpcyjną z tlenkiem glinowym, zmydlenie estru i przekrystalizowanie.

Syntezy tokoferoli dokonał Karrer, kondensując trójmetylohydrochinon (pseudo-kumo-hydrochinon) z bromkiem fitylu. W reakcji tej powstaje d,l-α-tokoferol:



Niezawodne metody chemiczne wykrywania i oznaczania witaminy E nie są znane. Z kwasem azotowym daje ona ciemnoczerwone zabarwienie. Reakcję tę można wyzyskać do wykrywania i oznaczania witaminy E.

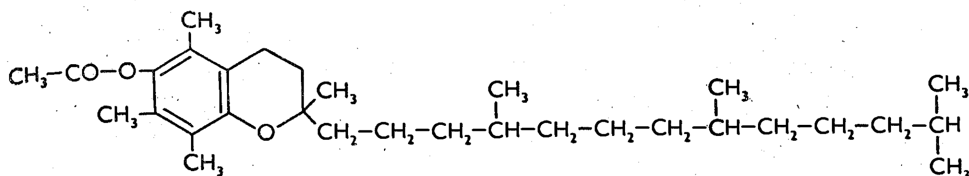
Witaminę E wykrywa się metodą biologiczną i oznacza na dziewiczych samicach szczurzych. Zwierzęta karmi się w ciągu 3—4 miesięcy pokarmem bezwitaminowym i doprowadza do tego, że po zapłodnieniu płód zostaje zresorbowany. Teraz podaje się oznaczoną dawkę witaminy E i stwierdza, czy po ponownym zapłodnieniu wylęgną się rozwinięte młode.

Za jednostkę witaminy E przyjęto tę jej ilość, która podana szczurom hodowanym na pokarmie bezwitaminowym spowoduje przynajmniej u połowy zwierząt prawidłowe donoszenie co najmniej jednego potomka. Ilość ta odpowiada 3 mg α-tokoferolu lub 5 mg β-tokoferolu.

Witaminę E stosuje się przeciwko poronieniom grożącym lub nawykowym, skłonności do przedwczesnych porodów, przeciwko bezpłodności u obu płci spowodowanej awitaminozą.

Wodorotlenowa grupa tokoferoli może być estryfikowana. Nie zmienia to aktywności produktu. Z estrów witaminy E w lecznictwie stosuje się:

Ephynal. Tocoferex. Witamina E. Octan α-tokoferolu (FP III).



$C_{31}H_{52}O_3$

Jasnożółty olej nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w rozpuszczalnikach tłuszczów. Nie jest wrażliwy na temperaturę, kwasy, alkalia. Bardzo łatwo utlenia się, zwłaszcza w obecności soli żelaza i srebra. Preparat rozpuszczony w alkoholu absolutnym po dodaniu roztworu dwufenyloaminy oraz siarczanu amonowo-cerowego daje niebieskofiołkowe zabarwienie. Roztwór preparatu w bezwodnym alkoholu ogrzany z 1 ml stężonego kwasu azotowego daje zabarwienie pomarańczowe.

V. UKŁAD PERIODYCZNY A DZIAŁANIE BIOLOGICZNE PIERWIASTKÓW

Z ułożenia przez Mendelejewa układu periodycznego pierwiastków wynikało, że pomiędzy ciężarem atomowym pierwiastka a jego właściwościami chemicznymi i fizycznymi istnieje zadziwiająca wprost zależność. Wykrycie tej prawidłowości przyczyniło się później do poszukiwania takiej zależności również i w dziedzinie biologicznej. Wynikiem takich badań było ułożenie przez Fischla i Schmidta chemoterapeutycznie czynnych pierwiastków. Ciekawe wyniki otrzymał Strzyżowski układając tak zwaną oktawę biologiczną. Wychodząc od dwóch koniecznych do użycia pierwiastków azotu i tlenu, przez dodawanie do ich ciężarów atomowych liczby oktetowej 8, otrzymał wszystkie ważniejsze pierwiastki biogenetyczne:

$N^{14(15)}$	Na^{23}	P^{31}	K^{39}
O^{16}	Mg^{24}	S^{32}	Ca^{40}
P^{31}	Ti^{47}	Cu^{63}	Br^{79}

Nadto, jak z zestawienia wynika, zsumowanie ciężarów atomowych pierwiastków ustawionych pionowo, daje ciężary pierwiastków związanych z oktawą: P, Ti, Cu i Br.

Oktawa biologiczna Strzyżowskiego wykazała między innymi zależność i pewne znaczenie takich pierwiastków jak tytan i miedź.

A więc w układzie periodycznym w pewnych odstępach spotykamy pierwiastki o podobnych właściwościach biologicznych. W poszczególnych

grupach zdarza się, że właściwości biologiczne są proporcjonalne do ciężaru atomowego, jak np. w grupie pierwszej czy siódmej. Jednakże działanie biologiczne pierwiastka zależy nie tylko od właściwości chemicznych, lecz również i od innych, np. fizycznych, między innymi od wartościowości. A więc jeden i ten sam pierwiastek, zależnie od jego właściwości chemicznych czy fizycznych, może mieć różne działanie biologiczne.

VI. PIERWIASTKI BIOGENETYCZNE

Z oktawy biologicznej Strzyżowskiego wynika, że w układzie periodycznym występują w pewnej regularności pierwiastki mające duże znaczenie dla przebiegu procesów biochemicznych odbywających się w ustroju. Pierwiastki te można nazwać biogenetycznymi. Do nich należą: Azot, Siarka, Sód, Potas, Wapń, Magnez, Fosfor, Żelazo, Miedź, Mangan, Cynk, Glin, Kobalt, Chlor, Jod, Brom, Fluor.

A. TLEN I LEKI DZIAŁAJĄCE NA OŚRODEK ODDECHOWY

1. TLEN

Jest to pierwiastek ogromnie rozpowszechniony w przyrodzie. Odgrywa on bardzo ważną rolę: jest niezbędny do oddychania tkanek. Człowiek normalnie w ciągu doby zużywa około 500 litrów tlenu, który przedostaje się do ustroju głównie przez płuca. We krwi tlen występuje w dwóch postaciach: rozpuszczonej w osoczu oraz związanej z czerwonym barwnikiem krwi. Wiązanie się tlenu z hemoglobiną następuje w pęcherzykach płucnych przy współudziale fermentów oddechowych. Powstaje nietrwały związek — oksyhemoglobina. Właściwe oddychanie, które dostarcza ustrojowi potrzebnej energii, odbywa się wewnątrz komórek. W komórkach tlen zostaje zużyty do procesów spalania, a wytworzony przy tym dwutlenek węgla odtransportowany przez krew do płuc. Następuje tutaj wymiana gazowa. Odbywa się ona na podstawie różnicy prężności danych gazów w otoczeniu i we krwi dopływającej do płuc. Prężność tlenu w pęcherzykach płucnych, przy 20 do 21% tlenu w powietrzu, wynosi:

$$\frac{760 \cdot 20}{100} = 152 \text{ mm Hg} \qquad \frac{760 \cdot 21}{100} = 159{,}6 \text{ mm Hg}$$

Ciśnienie tlenu we krwi żylnej, dopływającej do pęcherzyków płucnych, wynosi 40 mm Hg. A więc prężność tlenu w pęcherzykach płucnych jest większa aniżeli we krwi żylnej, przepływającej przez pęcherzyki płucne i dlatego krew w płucach wysyca się tlenem.

Stężenie, a co za tym idzie i prężność parcjalna tlenu w tkankach jest minimalna w porównaniu do prężności parcjalnej we krwi tętniczej, dopływającej do tkanek. Wynosi ono około 78 mm Hg. Wskutek tego oksyhemoglobina rozpada się do hemoglobiny zredukowanej i oddaje tlen, który zostaje zużyty w tkankach do procesów spalania.

Końcowymi produktami utleniania biologicznego, tak samo jak i przy wszystkich procesach niehamowanego spalania substancji organicznych, są dwutlenek węgla i woda. Związki zawierające azot w swej cząsteczce dają prócz tego mocznik. Powstały dwutlenek węgla zostaje pobrany przez krew na podstawie tego samego prawa i odtransportowany do płuc. Prężność dwutlenku węgla w tkankach, gdzie odbywa się spalanie jest duża i wynosi od 50 do 70 mm Hg. Jego prężność we krwi dopływającej do tkanek jest niższa i wynosi około 40 mg Hg. Wskutek tego krew dopływająca do tkanek, tętnicza, wysyca się w dwutlenek węgla. W płucach następuje proces oddawania dwutlenku węgla, ponieważ jego prężność w pęcherzykach płucnych wynosi około 40 mm Hg i jest niższa aniżeli we krwi żylnej, dopływającej do pęcherzyków (45,4 mm Hg).

Jeżeli prężność, a więc i zawartość dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym wzrośnie do prężności we krwi żylnej (45,4 mm Hg), co odpowiada zawartości:

$$\frac{760 \cdot x}{100} = 45{,}4 \text{ mm; } x = \text{około } 6\%,$$

wówczas gaz ten nie może być wydalony z ustroju, następuje niedostateczne utlenienie hemoglobiny, brak tlenu. Tym się tłumaczy znużenie i zawroty głowy przy oddychaniu powietrzem „zużytym".

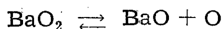
Z grupy związków, wpływających na procesy oddychania w lecznictwie, stosujemy:

TLEN — *OXYGENIUM*

O_2 (FP III)

Bezbarwny, bezwonny i nie posiadający smaku gaz. 1 objętość tlenu rozpuszcza się w około 40 objętościach wody.

Tlen powstaje przez ogrzewanie tlenku barowego. W temp. 700° i pod ciśnieniem 0,75 atm. (około 570 mm Hg) przechodzi on w nadtlenek barowy, który w tej samej temperaturze, lecz przy obniżeniu ciśnienia do 50 mm Hg oddaje tlen i przechodzi w tlenek barowy:



$$BaO_2 \rightleftarrows BaO + O$$

Proces ten obecnie nie ma większego znaczenia, w technice bowiem tlen otrzymuje się przez skraplanie powietrza i następną frakcjonowaną destylację. Niżej wrzący azot ulatnia się najpierw, a w naczyniu pozostaje tlen.

W praktyce laboratoryjnej tlen otrzymuje się przez ogrzewanie chloranu potasowego:



$$2KClO_3 \rightarrow 2KCl + 3O_2$$

Dla przyspieszenia reakcji i obniżenia temperatury jej przebiegu dodaje się dwutlenku manganu jako katalizatora, przy czym należy unikać zanieczyszczeń organicznych, ponieważ może nastąpić wybuch.

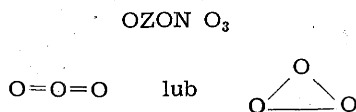
Tożsamość sprawdza się za pomocą tlącego się łuczywa, które w atmosferze tlenu zapala się płomieniem. Dla odróżnienia od podtlenku azotu, który daje podobną reakcję, tlen miesza się z tlenkiem azotu. Powstające brunatne dymy świadczą o obecności tlenu. Dymów tych podtlenek azotu nie daje.

Tlen przechowuje się w stalowych butlach.

Jest to dobry lek oddechowy. Stosuje się go w przypadkach zatrucia, np. tlenkiem węgla lub chloroformem. Leczy się duszności u chorych na astmę i serce, podając drogą wziewną 10 do 50 litrów dziennie lub przez wstrzykiwanie podskórne.

Tlen podaje się na ogół przez drogi oddechowe i dlatego najbardziej niebezpiecznym jego zanieczyszczeniem jest tlenek węgla. Zanieczyszczenie to wykrywa się przepuszczając badany tlen przez amoniakalny roztwór azotanu srebra: roztwór powinien pozostać klarowny i bezbarwny.

Odmianą alotropową tlenu jest:



Gaz o wyraźnym niebieskim zabarwieniu. W temp. 0° rozpuszcza się 0,494, a w temp. 18° — 0,454 objętości ozonu w 1 objętości wody. Przy rozkładzie ozonu uwalnia się znaczna ilość ciepła:


$$O_3 = O_2 + O + 34{,}2 \text{ kal.}$$

stąd czysty ozon jest środkiem wybuchowym.

Gaz ten powstaje w czasie wyładowań elektrycznych i podczas przepuszczania iskry elektrycznej przez tlen. Jest on związkiem nietrwałym. Rozkłada się w zwykłej temperaturze do O i O_2, a wiadomo, że atomowy tlen jest najsilniejszym ze znanych środków utleniających. Przy wdychaniu drażni on śluzówki dróg oddechowych. Z punktu widzenia leczniczego ozon ma znaczenie małe. Tak bardzo zachwalane bogate w ozon powietrze niektórych miejscowości kuracyjnych jest co najmniej przesadą. Ślady ozonu, jakie mogą występować w powietrzu, nie mają praktycznego znaczenia, a nawet powietrze sztucznie ozonizowane nie wzbogaca zawartości tlenu we krwi: wysycenie krwi tlenem następuje przecież w zwykłym powietrzu.

Ozon w powietrzu może być jedynie wskaźnikiem jego czystości. Jeżeli powietrze zawiera dużo związków utleniających się, wówczas zużywają one ozon. Z tego powodu w dużych miastach ozon znika z powietrza szybko.

2. LEKI DZIAŁAJĄCE NA OŚRODEK ODDECHOWY

Widocznym objawem oddychania są ruchy klatki piersiowej. Regulacja tych ruchów kierowana jest przez ośrodek nerwowy oddechowy, znajdujący się w rdzeniu przedłużonym. Czynność tego ośrodka uwarunkowana jest składem chemicznym krwi, a przede wszystkim jej kwasotą. Ponieważ kwasota krwi w znacznym stopniu zależy od zmiennej zawartości dwutlenku węgla, przeto i praca ośrodka oddechowego zależy od zawartości tego gazu we krwi. Dwutlenek węgla w tym przypadku odgrywa rolę hormonu oddechowego. Bodźcem wywołującym ruchy oddechowe jest zatem kwasota krwi. Komórki nerwowe ośrodka oddechowego są ogromnie wrażliwe na stężenie jonów wodorowych. Małe odchylenie od pH krwi, które normalnie wynosi 7,35 do 7,42, powoduje podrażnienie ośrodka. Z chwilą kiedy kwasota przekroczy swe normalne granice, natychmiast wzmaga się ruch oddechowy — organizm wydala nadmiar dwutlenku węgla ze krwi, obniżając jej kwasotę do poziomu normalnego. Tkanki ustroju na skutek procesów życiowych wytwarzają stale dwutlenek węgla, przez co bez przerwy zakwaszają krew. Z krwi więc płyną bodźce chemiczne, drażniące ośrodek oddechowy i powodujące ruchy oddechowe. Silniejsze zakwaszenie, przy wykonywaniu większej pracy, np. przy biegu, przyspiesza i pogłębia oddychanie, a więc wpływa na szybszą wentylację płuc i szybsze wydalanie dwutlenku węgla. Zalkalizowanie krwi powoduje zjawisko odwrotne: zwolnienie oddechu, aż do chwili, kiedy tkanki wytworzą dostateczną ilość dwutlenku węgla, potrzebnego do osiągnięcia normalnego poziomu kwasoty krwi.

Czynnikiem wywołującym subtelne zmiany kwasoty krwi i regulującym czynność ośrodka oddechowego jest więc dwutlenek węgla. W lecznictwie stosujemy go jako:

DWUTLENEK WĘGLA — *ACIDUM CARBONICUM*

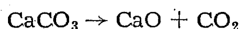
Bezwodnik kwasu węglowego. *Carboneum dioxydatum. Carbonei dioxydum.* (FP III).

Gaz bez barwy i zapachu. 1 objętość dwutlenku węgla w temp. 20° i pod ciśnieniem 760 mm Hg rozpuszcza się w 0,9 objętościach wody. 1 litr dwutlenku węgla w normalnych warunkach waży 44 : 22,42 = 1,977 g.

Jest to stały składnik powietrza, w którym występuje w ilości około 0,03%. Jest on również normalnym składnikiem żywego organizmu. U człowieka powstaje na skutek spalań substancji organicznych i bierze udział w procesie oddychania, wpływając na ruchy klatki piersiowej na skutek drażniącego działania na ośrodek oddechowy. Zawartość w powietrzu wdychanym 5 do 6% zwiększa pięciokrotnie wymianę gazową przez płuca, ponieważ ruchy oddechowe stają się wtedy szybsze i głębsze.

W celach leczniczych, jako lek pobudzający ośrodek oddechowy, podaje się do oddychania mieszaninę 5 do 20% dwutlenku węgla z tlenem.

Otrzymuje się go przez prażenie węglanów naturalnych, np.:



$$CaCO_3 \rightarrow CaO + CO_2$$

Dwutlenek węgla z wodą daje bardzo nietrwały kwas węglowy H_2CO_3, którego sole są bardzo rozpowszechnione w przyrodzie. Mają one również zastosowanie w lecznictwie.

Kwas węglowy jest bardzo słabym kwasem, wskutek tego jego sole ulegają hydrolizie. Tego rodzaju sole mają duże znaczenie fizjologiczne: znajdując się w ustroju obok swoich wolnych kwasów, mają one właściwość utrzymywania stężenia jonów wodorowych na stałym poziomie. Mechanizm tego zjawiska można wytłumaczyć w następujący sposób:

Woda dysocjuje na jony dodatnie wodorowe i ujemne wodorotlenowe:



$$HOH \rightleftarrows H^{\bullet} + OH^{-}$$

Między jonami tymi oraz niezdysocjowanymi cząsteczkami wody zachodzi równowaga, którą można przedstawić według prawa działania mas:

$$\frac{[H^{\bullet}] \cdot [OH^{-}]}{[HOH]} = k$$

Na podstawie pomiarów przewodnictwa elektrycznego obliczono, że w 10^{-7} litrach wody całkowitej dysocjacji ulega tylko jedna jej gramocząsteczka. Czyli w 1 litrze wody znajduje się 10^{-7} zdysocjowanych gramocząsteczek wody. Wobec znikomo małej ilości cząsteczek zdysocjowanych wyraz OH można przyjąć za wielkość stałą, wówczas poprzednie równanie przyjmie następującą postać:

$$[H^{\bullet}] \cdot [OH^{-}] = k\,[HOH] = k_W$$

Ponieważ woda ma charakter obojętny, przeto ilość jonów wodorowych i wodorotlenowych musi być jednakowa i równa się 10^{-7} dla każdego rodzaju jonów, czyli:

$$[H^{\bullet}] \cdot [OH^{-}] = 10^{-7} \cdot 10^{-7} = 10^{-14}$$

Jeżeli do wody dodamy kwasu, wówczas zwiększy się stężenie jonów wodorowych — kwasowych. Ponieważ równanie $[H^{\bullet}] \cdot [OH^{-}] = 10^{-14}$ jest nadal ważne, przeto stężenie jonów wodorotlenowych musi odpowiednio zmaleć. Odwrotnie dodatek zasady — jonów wodorotlenowych, powiększy stężenie tych jonów, a co za tym idzie zmniejszy odpowiednio ilość jonów wodorowych. Jeżeli więc stężenie jonów wodorowych osiągnie np. wartość 10^{-5}, wówczas stężenie jonów wodorotlenowych musi się zmniejszyć do 10^{-9}. Gdy stężenie jonów wodorowych osiągnie wartość 10^{-11}, wówczas stężenie jonów wodorotlenowych będzie się równało 10^{-3} itd. A więc ponieważ iloczyn $[H^{\bullet}] \cdot [OH\ ]$ musi zawsze wynosić 10^{-14}, przeto wielkość jednego składnika będzie zawsze zależała od wielkości składnika drugiego. Znając więc wartość składnika jednego, można łatwo

obliczyć wartość drugiego. Dla uproszczenia przyjęto podawanie stężenia jonów wodorowych, zwane przez Michaelisa liczbą wodorową. Ten sposób wyrażania stężenia jonów wodorowych można uprościć przez podawanie wykładnika potęgi zasady 10 bez ujemnego znaku. Takie znakowanie wprowadził Sörensen i nazwał je pH. Tak więc zamiast 10^{-5} według pisowni obecnej podaje się pH 5, zamiast 10^{-3} — pH 3 itd.

W przypadku reakcji kwaśnej pH jest mniejsze od 7, w przypadku alkalicznej — pH większe od 7. Dla reakcji obojętnej pH wynosi 7. Stężenie jonów wodorowych krwi człowieka wynosi 7,35—7,42. Krew więc jest lekko alkaliczna. Odczyn ten ustrój utrzymuje na stałym poziomie. Jednym z regulatorów stężenia jonów wodorowych krwi jest ośrodek oddechowy, który przyspieszając lub zwalniając oddech utrzymuje stałą zawartość dwutlenku węgla we krwi, a przez to do pewnego stopnia i stężenie jonów wodorowych.

Jako ochrona przed zmianami pH na skutek doprowadzenia większych ilości substancji silnie alkalizujących lub silnie kwaśnych ustrój dysponuje tak zwanymi buforami lub moderatorami, stanowiącymi pewne mieszaniny kwasów słabych z solami tych kwasów. Mechanizm działania takich mieszanin — moderatorów polega na następującym zjawisku. Mocne kwasy i mocne zasady oraz sole tych kwasów i zasad praktycznie biorąc w roztworze wodnym są zawsze całkowicie zdysocjowane: kwasy na dodatnie jony wodorowe oraz ujemne, różne dla każdego kwasu, aniony. Zasady dysocjują na ujemny jon wodorotlenowy oraz dodatnie jony — kationy, różne dla każdej zasady.

Słabe kwasy i słabe zasady natomiast dysocjują tylko częściowo. Stopień dysocjacji tych związków zależy od stężenia roztworu i wzrasta wraz z rozcieńczeniem. W takich roztworach występuje pewna regularność: stosunek iloczynów stężeń jonów do reszty niezdysocjowanej przy danej temperaturze jest wielkością stałą. Wobec tego moc słabych kwasów i słabych zasad można wyrazić tym stosunkiem, zwanym stałą dysocjacji: np. dla kwasu octowego stosunek ten wyrazi się:

$$\frac{[CH_3—COO^-] \cdot [H^{\cdot}]}{[CH_3—COOH]} = k$$

Wynika z tego, że stężenie jonów wodorowych będzie się w tym przypadku równało:

$$[H^{\cdot}] = k \frac{[CH_3—COOH]}{[CH_3—COO^-]}$$

Jeżeli do roztworu tego będziemy wprowadzać jony octowe, np. w postaci octanu sodowego, wówczas równowaga dysocjacji przesuwać się będzie na korzyść postaci niezdysocjowanej, co równocześnie oznacza obniżenie wartości pH:



$$Na^{\cdot} + CH_3COO^- + H^{\cdot} + OH^-$$

Dodając do naszego roztworu octanu sodowego możemy doprowadzić do tego, że prawie wszystkie jony octowe pochodzić będą od całkowicie zdy-

socjowanego octanu sodowego. Stężenie tych jonów będzie wówczas proporcjonalne do stężenia octanu sodowego, czyli:

$$[CH_3—COO^-] = k_1 \cdot [CH_3—COONa]$$

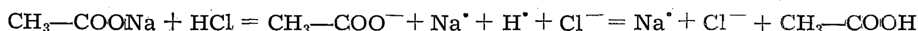
Podstawiając uzyskaną wartość do poprzedniego równania otrzymamy:

$$H^\bullet = \frac{k\,[CH_3—COOH]}{[CH_3—COO^-]} = \frac{k\,[CH_3—COOH]}{k_1\,[CH_3—COONa]} = K\,\frac{[CH_3—COOH]}{CH_3—COONa]}$$

A więc w przypadku mieszaniny słabych kwasów i ich soli stężenie jonów wodorowych można wyrazić stosunkiem stężenia kwasu do stężenia jego soli.

Roztwory zawierające słaby, mało zdysocjowany kwas obok jego silnie zdysocjowanej soli, nazywamy roztworami buforowymi lub moderatorami. Nazwa „roztwór buforowy" pochodzi od buforów, zderzaków sprężynujących przy zderzeniu się wagonów i osłabiających w ten sposób siłę zderzenia.

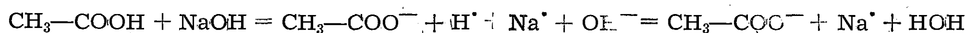
Praca roztworów buforowych wygląda w następujący sposób: jeżeli do roztworu niebuforowanego dodamy małą ilość mocnego kwasu lub mocnej zasady, wówczas natychmiast nastąpi duża zmiana pH, na skutek doprowadzenia jonów wodorowych względnie wodorotlenowych. W roztworze buforowanym natomiast zmiany te będą minimalne, a to z następujących powodów: jeżeli np. do wyżej podanego roztworu buforowego kwas octowy — octan sodowy dodamy nieco kwasu solnego, wówczas pewna część jonów sodowych octanu sodowego zostanie związana przez jony chlorowe kwasu solnego, przy czym uwolni się pewna ilość słabego kwasu octowego:



$$CH_3—COONa + HCl = CH_3—COO^- + Na^\bullet + H^\bullet + Cl^- = Na^\bullet + Cl^- + CH_3—COOH$$

W reakcji tej powstanie więc słabo zdysocjowany kwas octowy, a w roztworze pozostaną jony silnie zdysocjowanego chlorku sodowego, który przecież nie ma ani jonów wodorowych, ani wodorotlenowych. A więc mimo dodania silnie zdysocjowanego kwasu solnego nie nastąpi zmiana pH roztworu.

Z drugiej strony, jeżeli do naszego roztworu buforowanego dodamy nieco wodorotlenku sodowego, to wprowadzimy jony wodorotlenowe. Jednak i tutaj nastąpi reakcja:



$$CH_3—COOH + NaOH = CH_3—COO^- + H^\bullet + Na^\bullet + OH^- = CH_3—COO^- + Na^\bullet + HOH$$

Czyli w tym przypadku jony sodowe połączą się z jonami octowymi i dadzą silnie zdysocjowany octan sodowy. Z roztworu znikną natomiast jony wodorotlenowe i wodorowe, gdyż wytworzą słabo zdysocjowaną wodę. I w tym więc przypadku nie nastąpi zmiana pH roztworu.

Tego rodzaju mieszaniny regulują więc stężenie jonów wodorowych krwi, utrzymując go na stałym poziomie w najrozmaitszych warunkach.

Roztwory buforowe są więc mieszaninami soli słabych kwasów i mocnych zasad w obecności tego samego słabego kwasu. Takimi mieszaninami

w ustroju są np.: białko/sól białka, NaH_2PO_4/Na_2HPO_4. Najważniejszym dla ustroju układem jest kwas węglowy/wodorowęglan sodowy: $H_2CO_3/NaHCO_3$. Stanowi on tak zwaną rezerwę alkaliczną krwi.

Alkaliczne sole kwasu octowego są łatwo rozpuszczalne w wodzie i łatwo ulegają resorpcji z jelit. W ustroju utleniają się do węglanów alkalicznych, trudno przechodzących przez błony komórkowe. Powstałe węglany jako sole mocnych zasad i słabego kwasu węglowego ulegają hydrolizie i alkalizując krew oddziałują na ośrodek oddechowy.

Do takich soli, stosowanych w lecznictwie, należą:

OCTAN SODOWY — *NATRIUM ACETICUM*

Natrii acetas. $CH_3—COONa . 3H_2O$. (FP III).


$C_2H_3O_2Na . 3H_2O$

Bezbarwne, przezroczyste kryształy bez zapachu, o słonawym smaku. Wietrzeje na powietrzu. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 27 częściach spirytusu o temperaturze pokojowej i w 1 części spirytusu wrzącego. Temperatura topnienia początkowo około 58° — rozpuszcza się w wodzie krystalizacyjnej, następnie suchy topi się przy 320°.

Otrzymuje się go działaniem kwasu octowego na roztwór ługu sodowego lub węglanu sodowego.

OCTAN POTASOWY — *KALIUM ACETICUM*

Kalii acetas. Potassii acetas. $CH_3—COOK$. (FP III).


$C_2H_3O_2K$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o słonawym smaku. Rozpuszcza się w 0,5 części wody, w 4 częściach spirytusu. Jest to sól silnie higroskopijna, na powietrzu rozpływa się.

Otrzymuje się go przez zobojętnienie kwasu octowego ługiem lub węglanem potasowym.

Sól ta na skutek swej dużej higroskopijności trudna jest w przechowaniu. Dlatego w lecznictwie spotyka się obok słabego octanu potasowego również jego roztwór:

ROZTWÓR OCTANU POTASOWEGO — *KALIUM ACETICUM SOLUTUM*

Liquor Kalii acetici. Solutio Kalii acetatis. (FP III).

Roztwór oficynalny powinien zawierać 33% octanu potasowego. Sól ta w ustroju alkalizuje krew.

Kwasica i alkaloza wywołują wybitne zmiany czynnościowe wszystkich narządów. Z tego powodu zmiana kwasoty krwi jest często wyzyskiwana w lecznictwie.

Obie sole: sodowa i potasowa, poza wymienioną właściwością, mają jeszcze działanie moczopędne.

B. SIARKA

Siarka jest pierwiastkiem o podstawowym znaczeniu dla życia komórki. Bierze ona udział we wszystkich zjawiskach fizjologicznych, jest pierwiastkiem wchodzącym w skład protein, spełnia funkcje czynnika wiążącego oraz czynnika przenikającego.

Rośliny do budowy swej protoplazmy wyzyskują siarczany. Zwierzęta zaopatrują się w siarkę przez zjadanie roślin pastewnych. Do ustroju zwierzęcego siarka dostaje się w postaci związków organicznych. Siarczany mineralne prawdopodobnie przechodzą przez organizm nie ulegając zmianom. Przyswajanie siarki przez ustrój następuje na skutek trawienia protein. Proteiny ulegają rozszczepieniu do aminokwasów i w tej postaci, np. jako cysteina, zostają resorbowane i wyzyskane przez organizm zwierzęcy. Zresorbowana siarka w postaci np. aminokwasu, zostaje odtransportowaną przez krew do tych narządów, które biorą poważny udział w jej metabolizmie: są to wątroba i nadnercza.

Wątroba pełni funkcję tiooksydacyjną, tj. utlenia siarkę i przekształca ją w siarczany, które następnie wiążą się z ciałami trującymi takimi, jak fenole, oksyindole, przedostającymi się do wątroby z przewodu pokarmowego. Na tym polega funkcja detoksykacyjna wątroby.

Znaczenie nadnerczy w metabolizmie siarki wynika z tego, że w chorobie Addisona następuje zwiększenie ilości siarki we krwi.

Z ustroju siarka jest wydalana przez nerki, skórę i przewód pokarmowy. Pokaźną rolę w wydalaniu siarki odgrywają nerki, przez które dorosły człowiek wydala dziennie 1,5 do 2 g. Siarka występująca w moczu może być podzielona na dwie grupy: siarka utleniona (około 75% całości) oraz siarka obojętna (około 25%). W postaci utlenionej występuje ona w moczu jako pochodna kwasu siarkowego, np. sulfoestry, siarczany mineralne, związki kompleksowe. Siarkę obojętną stanowi ta jej część, która nie uległa procesom przemiany. Ilość tej postaci ma duże znaczenie diagnostyczne, pozwala bowiem sądzić o intensywności metabolizmu komórkowego.

Przez skórę siarka wydala się na skutek łuszczenia się warstwy keratynowej naskórka, zrzucania włosów i zużywania paznokci.

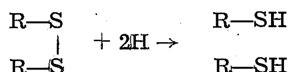
Z przewodu pokarmowego wydalana zostaje ta siarka, która wchodzi w skład niestrawnych części pożywienia. Ta postać w jelitach ulega działaniu bakterii gnilnych i przekształca się w siarkowodór, konieczny do perystaltyki jelit. Siarkowodór częściowo ulega resorpcji, częściowo wiąże się z amoniakiem.

Wprowadzona pozajelitowo, drogą zastrzyków w postaci roztworu koloidowego lub zawiesiny oleistej, siarka ma znaczenie jako nieswoisty bodziec odczulający. Dlatego jest ona stosowana w stanach alergicznych w niektórych schorzenich zakaźnych.

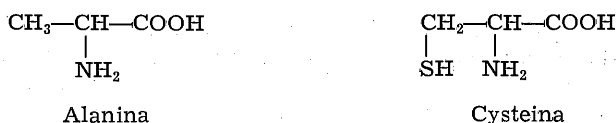
W procesach oddychania tkanek siarka odgrywa bardzo ważną rolę. Występuje ona w tkankach w dwóch różnych postaciach: zredukowanej i utlenionej, które bardzo łatwo przechodzą w siebie. Z tego powodu w oddychaniu wewnętrznym odgrywają one rolę podobną do roli hemoglobiny i oksyhemoglobiny w wymianie gazowej w płucach. Takimi związkami, pośredniczącymi w tej nieustannej wymianie są pochodne zawierające w swej cząsteczce grupy sulfohydrylowe. Siarka reaguje z wodorem grupy sulfohydrylowej i utlenia te pochodne:



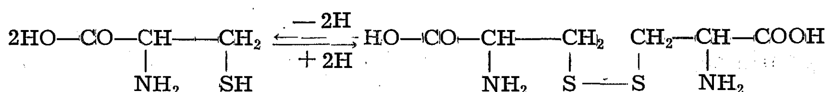
Przy zmianie warunków powstały związek utleniony może przyłączyć dwa atomy wodoru i powraca do swej pierwotnej postaci:



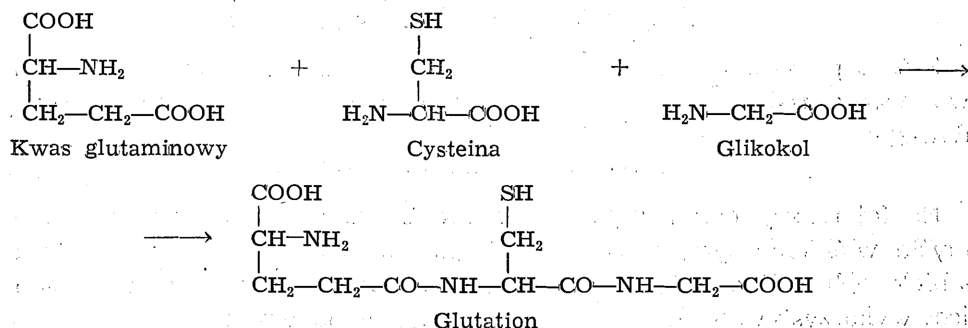
Takim ciałem występującym w ustroju jest cysteina, pochodna kwasu α-aminopropionowego (alanina), w którym jeden atom wodoru grupy metylowej zastąpiony został grupą sulfohydrylową:



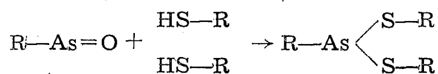
Cysteina (sulfohydryloalanina), jak i wszystkie merkaptany, ulega łatwo utlenieniu: przechodzi w dwusiarczek — cystynę, a ta z kolei bardzo łatwo ulega redukcji do cysteiny:



Cysteina jest częścią składową glutationu, katalizatora oddechowego, występującego w komórkach i regulującego procesy oksydo-redukcyjne:



Istotne znaczenie w procesach oksydo-redukcyjnych ma grupa sulfohydrylowa glutationu. W przypadku, kiedy ta grupa zostanie nieodwracalnie związana np. przez metale ciężkie, wówczas procesy oksydo-redukcyjne zostaną zahamowane, wstrzymane zostanie również oddychanie komórkowe, co może powodować zejście śmiertelne. Na tym mechanizmie polega działanie trujące soli metali ciężkich. Mechanizm blokowania grup sulfohydrylowych po raz pierwszy wykryty został u pochodnych arsenu: związki arsenu tworzą z grupami sulfohydrylowymi glutationu, lub innych fermentów, trwałe połączenia chemiczne:



$$R\text{—}As{=}O + \begin{matrix} HS\text{—}R \\ HS\text{—}R \end{matrix} \rightarrow R\text{—}As \begin{matrix} \diagup S\text{—}R \\ \diagdown S\text{—}R \end{matrix}$$

Wykrycie tego mechanizmu umożliwiło znalezienie odtrutki na arsen. Unieruchomiony, zablokowany glutation, można odblokować — uwolnić związaną grupę sulfohydrylową — przez zastosowanie ciał wiążących arsen silniej aniżeli glutation. Takimi właściwościami obdarzone są pochodne siarki, zawierające w swej cząsteczce grupy sulfohydrylowe lub łatwo oddające siarkę. Do tej grupy leków należą:

TIOSIARCZAN SODOWY — *NATRIUM THIOSULFURICUM*

Natrii thiosulfas. Natrium hyposulfurosum. Natrium subsulfurosum. Podsiarczyn sodowy. Antychlor. Hyposulfit. $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$. (FP III).

Bezbarwne, zazwyczaj duże kryształy bez zapachu, o słonawym smaku.

Rozpuszcza się w 1 części wody, 13 częściach gliceryny, nie rozpuszcza się w spirytusie. Temp. topn. 48° (rozpuszcza się w wodzie krystalizacyjnej). Produkt oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 99% $N_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ lub nie mniej niż 63,1% i nie więcej niż 67,5% $Na_2S_2O_3$ bezwodnego.

Otrzymuje się go przez ogrzewanie siarczynu sodowego z siarką:



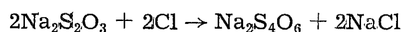
$$Na_2SO_3 + S \rightarrow Na_2S_2O_3$$

Tiosiarczan sodowy jest solą obojętną. Łatwo odczepia siarkę koloidową, zwłaszcza pod działaniem kwasów nawet słabych:



$$Na_2S_2O_3 + 2HCl \rightarrow 2NaCl + H_2O + SO_2 + S$$

Z tego powodu jest on stosowany w leczeniu chorób skórnych. Ma on właściwości redukujące, przy czym sam utlenia się do czterotionianu sodowego:



$$2Na_2S_2O_3 + 2Cl \rightarrow Na_2S_4O_6 + 2NaCl$$

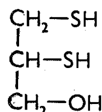
Na tej reakcji opiera się zastosowanie tiosiarczanu sodowego w przemyśle włókienniczym, gdzie za jego pomocą usuwa się resztki chloru z bielonych włókien (stąd nazwa antychlor). Analogiczna reakcja z jodem jest wykorzystywana w chemii analitycznej, w jodometrii.

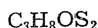
Tiosiarczan sodowy stosowany jest również do przygotowywania maści z jodkiem potasowym, wpływa bowiem na utrwalanie jodu i w ten sposób usuwa żółte zabarwienie maści. Dodaje się go do surowicy zastrzykiwanej w celu uniknięcia wstrząsu anafilaktycznego.

Wodne roztwory tiosiarczanu sodowego podaje się dożylnie przy zatruciach cyjankami, które zostają przekształcone w nieszkodliwe dla ustroju rodanki. Podaje się go również w przypadku zatrucia solami metali ciężkich, których działanie, tak jak i arsenu, polega na blokowaniu grup sulfohydrylowych. Dziś znaczenie tiosiarczanu sodowego pod tym względem zmalało znacznie na skutek wprowadzenia bardziej skutecznego leku, jakim jest:

DWUMERKAPROL — *DIMERCAPROLUM*

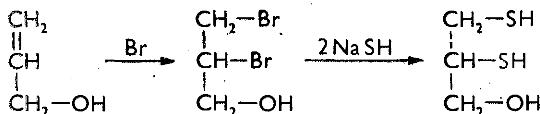
Sulfactin. Tioglicerol. Dwutiogliceryna. Dithiopropanol. BAL. British Anti-Lewisite. 2,3-Dwumerkaptopropanol.




$C_3H_8OS_2$

Przezroczysta, oleista, bezbarwna lub słabożółtawa ciecz, o zapachu czosnkowym. Rozpuszcza się w 20 częściach wody i miesza się z benzoesanem benzylu. Ciężar właściwy 1,235 do 1,255. Temp. wrzenia 91—92° przy 0,9 mm Hg. Z octanem ołowiawym daje żółty osad, z sublimatem — biały, z siarczanem miedziowym — ciemnoniebieski; z siarczanem cynkowym — szarobiały; z solami arsenu, na przykład z *Liquor Kalii arsenicosi* — biały.

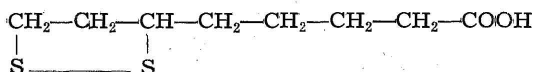
Otrzymuje się go przez bromowanie alkoholu allilowego. Powstały dwubromopropanol poddany działaniu wodorosiarczku sodowego przekształca się w dwumerkaptopropanol:



Związek ten wiąże się z metalami ciężkimi, jak rtęć, arsen i daje mało toksyczne związki szybko wydalane przez nerki. Z tego względu znalazł on zastosowanie jako odtrutka w przypadku zatrucia arsenem, antymonem, złotem, miedzią i rtęcią. Nie powinno się go podawać w zatruciach ołowiem, srebrem, kobaltem i żelazem.

TIOKTYDAZA — *TIOCTIDASI*

Kwas tiooktylowy



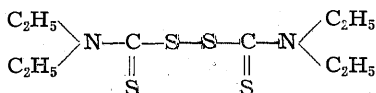
Koenzym o działaniu odtruwającym, ochraniającym wątrobę, pobudzający przeczyszczenie. W ustroju działa utleniająco na kwas pirogronowy oraz na inne alfa-ketokwasy, reguluje równowagę oksydo-redukcyjną.

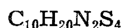
Stosuje się go w niewydolności wątroby oraz niedrożności dróg żółciowych.

Niektóre związki siarki mogą być wyzyskane w lecznictwie na skutek ich właściwości hamowania procesów spalania. Do takich związków należy:

ANTABUS

Anticol. Absintyl. Disulfiram. Dwusiarczek bis-dwuetylotiokarbaminowy.

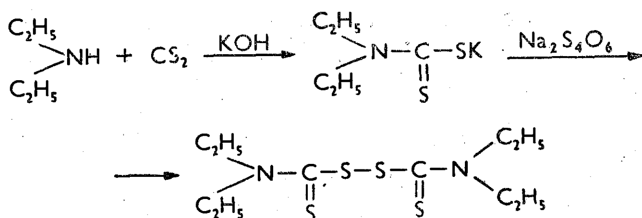




$C_{10}H_{20}N_2S_4$

Biały lub lekkoszary proszek bez zapachu, prawie bez smaku lub o bardzo słabo gorzkim smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu (3,8 g w 100 ml), eterze (7,1 g w 100 ml), chloroformie. Temp. topn. 70,5°. Rozpuszczony w metanolu, po dodaniu metanolowego roztworu chlorku miedziowego, daje zielone zabarwienie, przechodzące szybko w żółtozielone do zielonego.

Otrzymuje się go z dwuetyloaminy i dwusiarczku węgla, które w obecności KOH reagują z sobą tworząc sól potasową kwasu dwuetylodwutiokarbaminowego. Sól ta z czterotionianem sodowym daje antabus:



Związek ten wstrzymuje procesy spalania alkoholu w ustroju, powoduje wskutek tego gromadzenie się aldehydu octowego i daje objawy zatrucia tym aldehydem. Antabus stosowany jest jako środek do zwalczania chronicznego alkoholizmu. Po spożyciu alkoholu, na skutek wytwarzania się w ustroju znacznych ilości aldehydu octowego, powstają zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i silne wyczerpanie. Takie same objawy występują po dożylnym podaniu aldehydu octowego. Jednorazowa dawka 1,5 g

antabusu uczula ustrój przeciwko alkoholowi na przeciąg 8 dni. Jest to wprawdzie lek nietrujący, jednak nieumiejętne jego stosowanie może prowadzić do poważnych zatruć aldehydem octowym.

C. SÓD

W postaci jonu sód jest normalnym składnikiem ustroju. Jest on głównym kationem płynów pozakomórkowych. W plazmie krwi i we wszystkich płynach ustroju jony sodu występują obok jonów potasowych i wapniowych, przy czym znajduje się on w pewnym stałym stosunku, który obliczony na stężenie cząsteczkowe wynosi Na : K : Ca = 30 : 1 : 1. Każde znaczniejsze przesunięcie tego stosunku ilościowego prowadzi do schorzeń, charakterystycznych dla nadmiaru jonów, na korzyść których przesunęła się równowaga. Przewaga jonów sodowych nad innymi jonami powoduje zwiększenie się pobudliwości ośrodka regulacji ciepła i sympatycznego układu nerwowego. Podanie np. dużej ilości chlorku sodowego wywołuje wzrost temperatury ciała, tak zwaną gorączkę solną. Wprowadzenie tej samej ilości chlorku sodowego, lecz równocześnie z odpowiednią ilością soli występujących w plazmie (KCl, $CaCl_2$) nie powoduje wzrostu temperatury ciała. Wynika stąd, że gorączka solna powstaje na skutek naruszenia równowagi jonowej. Z tego powodu roztwory fizjologiczne Ringera lub Locke'a, zawarte w FP II oraz roztwór Ringera do wstrzykiwań, oficynalny w FP III, zawierają obok chlorku sodowego również chlorki potasowy i wapniowy.

Znaczenie biologiczne sodu nie jest jeszcze całkowicie poznane. Do głównych jego funkcji należą:

1. Utrzymanie równowagi osmotycznej płynów wewnątrz- i pozakomórkowych.

2. Zobojętnianie kwasoty płynów pozakomórkowych poprzez tworzenie soli — mieszanin buforowych.

3. Zasadnicze znaczenie w przewodnictwie podniet nerwowych, skurczów mięśni.

Chlorek sodowy jest aktywatorem amylazy śliny (w stężeniu 0,05 M) i hialuronidazy (w stężeniu 0,07 do 0,017 M).

4. Sód jest pierwiastkiem istotnym do utrzymania elektroneutralności płynów biologicznych, jak to wynika z następującego zestawienia anionów i kationów w osoczu krwi człowieka, wyrażone w milirównoważnikach na 100 ml:

$Na^{\bullet}$	142	Cl^{-}	102
$K^{\bullet}$	5	HCO_3^{-}	27
$Ca^{\bullet\bullet}$	5	HPO_4^{--}	2
$Mg^{\bullet}$	1	SO_4^{--}	1
		Mleczany	2,6
		Kwasy organiczne	6,0
		Mrówczany	0,2
		Protydy	12
	153		152,8

D. POTAS I WYMIENNIKI JONOWE

1. POTAS

Potas jest głównym kationem płynów wewnątrzkomórkowych. Występuje on szczególnie obficie w mięśniach (około 75% całkowitej jego ilości w ustroju). Czerwone ciałka krwi również zawierają duże jego ilości. Zawartość ta w obliczeniu na 100 ml krwi wynosi około 420 mg; surowica zawiera znacznie mniejsze jego ilości, wynoszące 16 do 22 mg na 100 ml.

Do ustroju potas dostaje się z pożywieniem, przy czym dziennie człowiek pobiera od 3 do 5 g tego pierwiastka (w równych częściach z mlekiem, pokarmem roślinnym i z mięsem). Do komórek dostaje się przy ich wzroście. Opuszcza komórki przy pracy mięśni, przy zwiększonym metabolizmie ogólnym, poza tym w pewnych zaburzeniach jak oparzenia, krwotoki, obstrukcje.

W komórkach znajduje się około 97% całkowitej ilości potasu w ustroju. W pewnych warunkach może on być zastąpiony przez jony sodu. Jednak to zastąpienie zawsze jest związane z pewnymi zaburzeniami funkcyjnymi. Zatrzymanie się sodu w ustroju pociąga za sobą zwiększenie rezerwy alkalicznej. Gospodarka potasowa w ustroju jest ściśle związana z metabolizmem węglowodanów i zależy zasadniczo od czynności hormonów kory nadnerczy.

Znaczenie jonów potasowych dla ustroju jest duże. Są one pierwiastkiem koniecznym dla normalnego przebiegu większości procesów enzymatycznych wewnątrzkomórkowych, szczególnie kierujących metabolizmem węglowodanów. Odgrywa on ważną rolę w utrzymaniu równowagi osmotycznej pomiędzy płynami wewnątrz- i pozakomórkowymi. Ma znaczenie jako kation o właściwościach buforujących przy utrzymaniu normalnego poziomu pH płynów ustroju. Jest też pierwiastkiem istotnym dla funkcjonowania nerwów i mięśni, szczególnie przewodzenia podniet nerwowych od nerwów do mięśni. Działa pobudzająco w słabych dawkach, a hamująco w większych. Objawia się to przy procesach kurczenia się mięśni, jak również i ich pobudliwości. Przy deficycie potasowym mięsień słabnie, zatraca swój tonus i wreszcie zostaje porażony. Odnosi się to również do mięśnia sercowego. Mięsień ten pracuje tylko w obecności pewnej ilości jonów potasowych wewnątrz komórek. Przekroczenie tej ilości w dół lub w górę jest zawsze związane z powstawaniem pewnych zaburzeń w pracy mięśnia sercowego. W przypadku nadmiaru jonów potasowych następuje zatrzymanie czynności serca w rozkurczu. Niedostateczna ilość jonów potasowych powoduje zwiększenie niedomogi mięśnia.

W stanie normalnym zawartość potasu w osoczu krwi i w płynie pozakomórkowym wynosi 215 mg/litr i może się wahać tylko w bardzo wąskich granicach. Przekroczenie tej ilości w górę powoduje zaburzenia ob-

jęte nazwą hiperkaliemia, niedobór tych jonów powoduje hipokaliemię. Hiperkaliemia występuje przy chorobie Addisona, przy zapaści (śpiączce) cukrzycowej i przy urazach. Leczenie sprowadza się do zwalczania samej choroby.

W przypadku hiperkaliemii spowodowanej zatruciem jonami potasowymi na skutek ostrego wstrzymania moczu, leczenie sprowadza się do zastosowania różnych zabiegów, jak zmniejszenie stosunku potasu w pożywieniu, podawanie antagonistów fizjologicznych tego jonu, wstrzykiwanie glikozy i insuliny, zastosowanie wymienników jonowych.

Do fizjologicznych antagonistów jonów potasowych należą jony wapniowe. Podaje się je drogą zastrzyków dożylnych. Jednak działanie tych jonów jest stosunkowo słabe i przemijające. Chlorek sodowy może dawać dobre wyniki. Powinien on jednak być podawany z wielką ostrożnością, ponieważ początkowo na ogół dobre wyniki nagle znikają i może nastąpić nawet odwrócenie działania. Podawanie glikozy i insuliny nie przedstawia niebezpieczeństwa. Glikoza powoduje tworzenie się soli jednopotasowej, jej estrów fosforowych odkładających się w wątrobie i w mięśniach podczas syntezy glikogenu. Procesowi temu sprzyja insulina. Praktycznie stosuje się glikozę w roztworze 10-, 20- lub 30-procentowym. Podaje się ją dożylnie, przy czym na każde 2 g glikozy dodaje się 1 jednostkę insuliny, wprowadzając ją kroplami. Ta kuracja dziś uważana jest za najlepszą w przypadku zatrucia jonami potasowymi.

Pewne znaczenie w leczeniu hiperkaliemii mają hormony, do których należy propionian testosteronu.

Obecnie do leczenia hiperkaliemii wprowadzono wymienniki jonowe.

2. WYMIENNIKI JONOWE

Wymienniki jonowe, inaczej zwane jonitami, są to substancje zazwyczaj syntetyczne, obdarzone zdolnością wiązania jonów. Ciała te w środowisku roztworów soli mogą wiązać jony tej soli, to znaczy jej anion lub kation i w ten sposób zmieniać ich stężenie w środowisku otaczającym. Na tej zasadzie mogą one regulować gospodarkę soli w płynach ustrojowych.

Znaczenie lecznicze soli mineralnych wynika z ich zachowania się w ustroju. Pod tym względem odróżniamy dwa zasadnicze typy związków.

1. Sole nie ulegające resorpcji z przewodu pokarmowego. Działanie ich polega na właściwościach całej cząsteczki i nie zależy od rodzaju składników jonowych. Jest ono jednakowe dla wszystkich tego rodzaju soli rozpuszczalnych. Związki te wprowadzone do przewodu pokarmowego wywołują zawsze ten sam efekt terapeutyczny — przeczyszczenie. Działanie to, zwane działaniem soli, następuje wskutek

zmiany właściwości fizyko-chemicznych płynów środowiska otaczającego i wywołania procesów osmotycznych.

2. Sole ulegające resorpcji. Ich działanie zależy od charakteru powstałych jonów i dlatego jest różne dla każdej soli.

Istnieją w ustroju również jony, których znaczenie fizjologiczne wynika z ich właściwości fizyko-chemicznych. Tu należą przede wszystkim jony sodu i potasu. Jony te obdarzone są właściwościami przytrzymywania wody dzięki zdolności hydratacji lub solwatacji ich jonów. W jednonormalnym roztworze jony: Li przytrzymują 12 cząsteczek wody, $Na^{\bullet}$ — 8, $K^{\bullet}$ — 4, $Ca^{\bullet\bullet}$ — 10 do 12, Cl^{-} — 3. Jony te regulują objętości płynów ustrojowych. Zdolność solwatacji jest jednak różna dla każdego rodzaju jonów, przeto skład jonowy płynów ustrojowych jest do pewnego stopnia związany z ich objętością. W zdrowym normalnym ustroju stosunki te znajdują się w ściśle określonej równowadze. W przypadku choroby równowaga ta może ulec zachwianiu i wówczas zachodzi konieczność przywrócenia jej do stanu normalnego. Leczenie takich stanów może być dwojakie:

1. W przypadku bilansu ujemnego — uzupełnienie straty ustroju przez doprowadzenie brakujących ilości wody, elektrolitów lub koloidów.

2. W przypadku nadmiaru składników — usuwa się składniki będące w nadmiarze.

Uzupełnienie strat wody, elektrolitów lub koloidów na ogół nie stanowi specjalnych trudności. Usuwanie nadmiaru składników natomiast często związane jest ze skomplikowanym zabiegiem. Najprostszy sposób, zwiększenie diurezy, nie zawsze prowadzi do celu, ponieważ odwadnianie powinno iść w parze z usuwaniem jonów. W przypadku chorych nerek wydalanie elektrolitów tą drogą zostaje zahamowane. Ograniczenie lub całkowite wstrzymanie podawania soli również nie zawsze daje pożądany efekt. Zresztą dieta bezsolna jest bardzo przykra dla pacjenta.

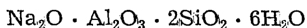
Inne zabiegi wymagają skomplikowanej aparatury i też nie zawsze prowadzą do celu.

Dotychczasowe, często skomplikowane metody leczenia zachwianej równowagi w ustroju znacznie się uprościły przez wprowadzenie do terapii wymienników jonowych, żywic syntetycznych, mających zdolność wiązania jonów, a tym samym uwalniania związanej przez nie wody.

Zjawisko przytrzymywania soli mineralnych przez substancje organiczne znane jest od dawna. Po raz pierwszy zaobserwował je Way prowadząc badania nad klejem. Późniejsze badania wykazały, że ta właściwość kleju zależy od znajdujących się w nim glinokrzemianów. Podobne zjawisko spostrzeżono następnie u glinokrzemianów naturalnych, u zeolitów. I tu stwierdzono, że właściwości wiązania jonów zależą od glinokrzemianów. W wyniku tych spostrzeżeń Gans w r. 1905 otrzymał sztuczny zeolit o podobnych właściwościach. Związek ten wprowadzono do przemysłu jako:

PERMUTYT

Glinokrzemian sodowy.

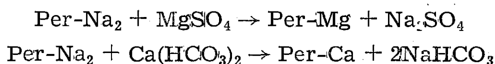


$$Na_2O \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot 6H_2O$$

Jest to ciało nie rozpuszczające się w wodzie. Otrzymuje się je przez stapianie sody ze szpatem polnym i kaolinem lub glinką.

Permutyt znalazł zastosowanie w przemyśle jako środek do zmiękczania wody. Mechanizm jego działania polega na tym, że wiąże on jony wapniowe i magnezowe, oddając równoważną ilość jonów sodowych. W ten sposób woda twarda, zawierająca sole wapniowe i magnezowe, wymienia je na sole sodowe nie wpływające na twardość i wskutek tego woda ulega zmiękczeniu.

Przebieg zmiękczania wody można przedstawić następującą reakcją:



$$\text{Per-Na}_2 + MgSO_4 \rightarrow \text{Per-Mg} + Na_2SO_4$$
$$\text{Per-Na}_2 + Ca(HCO_3)_2 \rightarrow \text{Per-Ca} + 2NaHCO_3$$

Powstały w tych warunkach permutyt wapniowy lub magnezowy pod działaniem stężonego roztworu chlorku sodowego regeneruje permutyt sodowy, który następnie może być użyty do dalszego zmiękczania wody.

Reakcja w tym przypadku może być przedstawiona następującym równaniem:

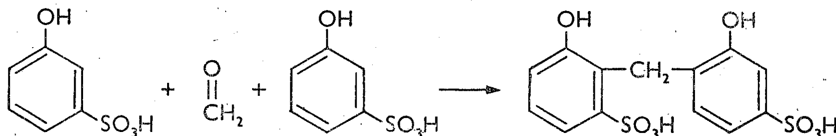


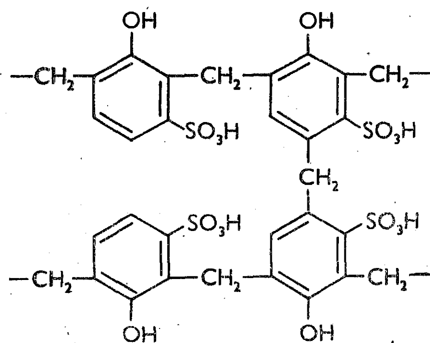
$$\text{Per-Ca} + 2NaCl \rightarrow CaCl_2 + \text{Per-Na}_2$$

Permutyt daje więc możność wymiany jonów wapniowych lub magnezowych na sodowe. Taka sama wymiana jonów może oddać również cenne usługi w ustroju.

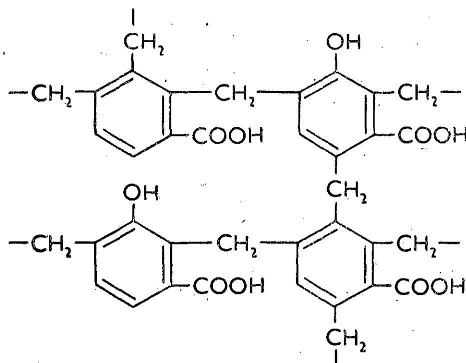
W lecznictwie wymienniki jonowe znalazły zastosowanie dopiero w roku 1935, po otrzymaniu przez Adamsa i Holmesa sztucznych żywic o właściwościach wymienników.

Spotykane obecnie w lecznictwie wymienniki jonowe są wysokocząsteczkowymi polimerami o charakterze żywic. Otrzymuje się je najczęściej przez kondensację pochodnych węglowodorów aromatycznych z aldehydem mrówkowym. Zależnie od grup funkcyjnych, występujących w pierścieniu benzenowym, odróżniamy wymienniki sulfonowe, karboksylowe, fenolowe. Przykładem żywic sulfonowych może być związek otrzymany przez kondensację kwasu m-fenylosulfonowego z formaldehydem:

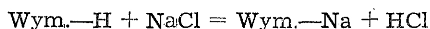




Podobną budowę mają żywice karboksylowe:

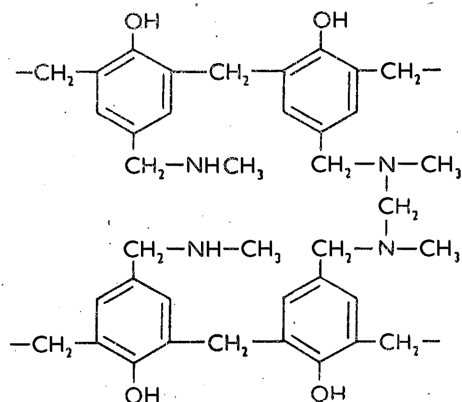


Wymienniki jonowe o podobnej budowie podane *per os* wiążą w przewodzie pokarmowym jon sodowy lub potasowy i w ten sposób zapobiegają ich resorpcji. Przytrzymane przez wymienniki jony zostają następnie wydalone ze stolcem. Jest to skuteczny sposób usuwania nadmiaru jonów, ponieważ w zwykłych warunkach fizjologicznych duża ilość tych jonów wydalana jest do przewodu pokarmowego i następnie resorbowana ponownie z jelita. Tej resorpcji wtórnej zapobiegają właśnie żywice — wymienniki. Mechanizm działania jonitów można schematycznie przedstawić za pomocą następującego równania:


Wym.—H + NaCl = Wym.—Na + HCl

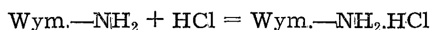
Omówione wymienniki, zawierające w swej cząsteczce grupy karboksylowe lub kwasowe, wiążą z otoczenia kationy i dlatego nazywane są kationitami. Z przebiegu reakcji wiązania kationów wynika, że w procesie tym powstaje cząsteczka kwasu. Ponieważ uwolniony kwas może stanowić niebezpieczeństwo wywołania kwasicy, to znaczy spowodować zakwaszenie ustroju, przeto zachodzi potrzeba zastosowania innego wymiennika, mogącego związać powstające kwasy. Jonity o podobnych właściwościach, to znaczy wiążące kwasy lub aniony, znane są jako anionity, czyli wymienniki anionowe. Otrzymuje się je w podobny sposób jak i kationity przez kondensację formaldehydu z węglowodorami aromatycznymi, zawierającymi grupy aminowe. Przedstawicielem takich anionitów może być

związek otrzymany przez kondensację 1-hydroksy-4-metyloaminometylobenzenu z formaldehydem:



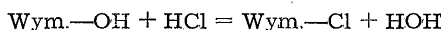
Anionity zawierają w swojej cząsteczce grupy aminowe, które nadają charakter zasadowy. Mogą one zatem wiązać kwas powstający w reakcji kationitów. Mechanizm wiązania kwasów przez anionity może być wytłumaczony w dwojaki sposób:

1. Na podstawie reakcji addycji, to znaczy wiązania całej cząsteczki powstałego kwasu:



$$\text{Wym.—NH}_2 + \text{HCl} = \text{Wym.—NH}_2\text{.HCl}$$

2. Może też zachodzić reakcja wymienna, tzn. wymiana anionów między wymiennikiem a kwasem:



$$\text{Wym.—OH} + \text{HCl} = \text{Wym.—Cl} + \text{HOH}$$

Omówione reakcje schematyczne wyjaśniają zdolność anionitów i kationitów wiązania jonów, które następnie opuszczają ustrój w postaci związanej z wymiennikiem. W ten sposób jonity mogą regulować objętości i skład płynów ustrojowych. Znalazły one zastosowanie w leczeniu puchliny wodnej pochodzenia sercowego i nerkowego, mogą one być zastosowane w leczeniu hiperkaliemii, ponieważ są zdolne wiązać w przewodzie pokarmowym znaczne ilości jonów sodowych, potasowych i wapniowych. Mają jednak ujemną stronę: podaje się je w znacznych dawkach, które nie zawsze są znoszone przez pacjenta.

Zdolność wymiany jonów u różnych wymienników jest różna. Zależy ona zarówno od właściwości wymienianych jonów, od ich wartościowości, wielkości, rozpuszczalności itd., jak również od struktury samego wymiennika. Duże znaczenie dla szybkości wymiany ma zdolność pęcznienia wymiennika. Zjawisko to jest związane z zatrzymywaniem wody przez jonit — żywicę. Pęcznienie jonitów zależy w dużym stopniu od wiązań grup —CH_2— w cząsteczce, zdolność pęcznienia ograniczają wiązania „poprzeczne" tych grup z pierścieniami benzenowymi.

W handlu spotyka się obecnie wielką liczbę różnych wymienników.

E. PRZEMIANA FOSFOROWO-WAPNIOWA

1. WAPŃ

Wapń należy do pierwiastków mających bardzo duże znaczenie dla przebiegu procesów fizjologicznych. Występuje on we wszystkich komórkach ustroju. Szczególnie obficie znajduje się w kościach, gdzie występuje w postaci hydroksyapatytu z małą domieszką fluorku i węglanu wapniowego. Zapotrzebowanie człowieka na wapń wynosi od 0,4 do 0,7 g dziennie. Ilość tę normalnie ustrój pobiera z pożywieniem. W pewnych okresach życia zapotrzebowanie na wapń wzrasta, np. u małych dzieci wynosi ono około 0,9 g, a u kobiet ciężarnych do 1,6 g dziennie. Przy niedostatecznym doprowadzeniu wapnia, niedobór jego pokrywa ustrój ze złóż wapniowych w kościach. Wskutek tego w tkankach tych zmniejsza się zawartość wapnia: kości stają się elastyczne i łatwo uginają się, występuje zmiękczenie kości — osteomalacja (*osteon* = kość, *malakos* = miękki). Zachwianie przemiany wapniowej może prowadzić również do krzywicy — *rachitis*. W takich przypadkach konieczne staje się podawanie preparatów wapniowych. Jednak podawanie samych preparatów wapniowych nie wystarcza. Obok wapnia musi być podawany również i fosfor i to w pewnym określonym stosunku, mianowicie 1,3 do 1,5, a w wieku wzrostu nawet 1,9. Przemiana wapniowa w ustroju jest ściśle związana z przemianą fosforową i dlatego zjawisko to nazywa się przemianą fosforowo-wapniową. Przemiana ta regulowana jest przez witaminy z grupy D.

Nadto jony wapniowe biorą udział w szeregu innych procesów biologicznych. Znaczenie fizjologiczne wapnia wynika z następującego zestawienia:

1. Jony wapniowe są konieczne dla pracy autonomicznego układu nerwowego, którego czynność wzmacniają — tonizują. Przy małym zmniejszeniu się zawartości wapnia zwiększa się pobudliwość nerwów parasympatycznych; przy zupełnym braku tych jonów zakończenia nerwów sympatycznych i parasympatycznych tracą pobudliwość. Pod względem właściwości fizykochemicznych jon wapniowy zbliżony jest do jonu magnezowego i dlatego przy wprowadzaniu jonu magnezowego może on zastępować, a więc i wypierać jony wapniowe z ustroju. Ponieważ jednak jon magnezowy nie ma właściwości fizjologicznych jonu wapniowego, przeto w tym przypadku działa on antagonistycznie do jonu wapniowego. Dla normalnego funkcjonowania wszystkich komórek, a zwłaszcza bardzo wrażliwych komórek układu nerwowego, jony wapniowe są czynnikiem niezbędnym, przeto wyparcie tych jonów powoduje zahamowanie czynności zakończeń nerwowych, co pociąga za sobą porażenie ruchu. Z tego względu dożylne wprowadzenie jonów magnezowych powoduje narkozę. Antagonizm jonów magnezowych zaznacza się jeszcze i w tym, że ustrój unieruchomiony nadmiarem jonów magnezowych można przywrócić do nor-

malnego funkcjonowania przez doprowadzenie potrzebnej ilości jonów wapniowych. Działanie narkotyczne jonów magnezowych uzyskuje się tylko przy wprowadzeniu ich drogą dożylną. Wprowadzone *per os* działania tego nie wykazują, ponieważ z przewodu pokarmowego nie ulegają dostatecznej resorpcji.

2. Sole wapnia zmniejszają przepuszczalność naczyń włosowatych, wskutego tego hamują procesy zapalne.

3. Wstrzymują one czynność wydzielniczą gruczołów śluzowych i potowych.

4. Podane doustnie działają na jelita zapierająco i przeciwzapalnie.

5. Nadmiar soli wapniowych odkłada się w znekrotyzowanych i zserowaciałych tkankach ułatwiając leczenie niektórych procesów zapalnych np. przy gruźlicy.

6. Wprowadzenie jonów wapniowych do ustroju powoduje zachwianie równowagi pomiędzy jonami sodowymi i wapniowymi, wskutek czego jony sodowe opuszczają ustrój, pociągając za sobą wodę. Z tego wynika, że sole wapniowe działają pośrednio moczopędnie — diuretycznie. Mechanizm działania moczopędnego soli wapniowych jest tego rodzaju, że mogą one być podawane nawet przy chorych nerkach.

7. Działanie jonów wapniowych zaznacza się również na sercu. Pobudzają one autonomiczny skurcz serca analogicznie do naparstnicy lub strofantyny.

8. Jony wapniowe biorą udział w procesie krzepnięcia krwi.

CHLOREK WAPNIOWY — *CALCIUM CHLORATUM*

Krystaliczny chlorek wapniowy. *Calcium chloratum crystallisatum. Calcii chloridum hydratum.* $CaCl_2.6H_2O$. (FP III).

Bezbarwne kryształy bez zapachu, o słonogorzkawym smaku, higroskopijne, bardzo łatwo rozpływające się na powietrzu. Rozpuszcza się w 0,25 częściach wody, łatwo rozpuszcza się w spirytusie.

Otrzymuje się go działaniem kwasu solnego na węglan wapniowy:



$$CaCO_3 + 2HCl = CaCl_2 + H_2O + CO_2$$

Tożsamość preparatu stwierdza się na podstawie następujących reakcji: ze szczawianem amonowym powstaje biały osad szczawianu wapniowego nierozpuszczalny w rozcieńczonym kwasie octowym, rozpuszczalny w kwasie solnym; z azotanem srebra daje serowaty osad chlorku srebra nierozpuszczalny w kwasie azotowym, rozpuszczalny w amoniaku.

Chlorek wapniowy ma zastosowanie w zaburzeniach wynikłych z wadliwego składu krwi. Podnosi on ciśnienie tętnicze i działa wzmacniająco na serce.

Podaje się go dożylnie; podskórnie lub domięśniowo nie można go stosować, ponieważ wywołuje bolesne martwice tkanek.

Chlorek wapniowy był również stosowany w leczeniu dychawicy oskrzelowej. Podawano go wówczas w postaci związku cząsteczkowego z mocznikiem, znanego w lecznictwie jako AFENIL — $CaCl_2 \cdot 4NH_2—CO—NH_2$.

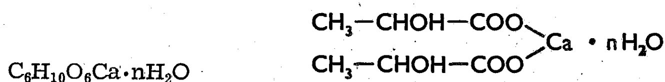
Do dalszych preparatów wapniowych należą:

MLECZAN WAPNIOWY — *CALCIUM LACTICUM*

Calcii lactas. (FP III).

Preparat oficynalny zawiera n cząsteczek wody krystalizacyjnej.

$C_6H_{10}O_6Ca \cdot nH_2O$



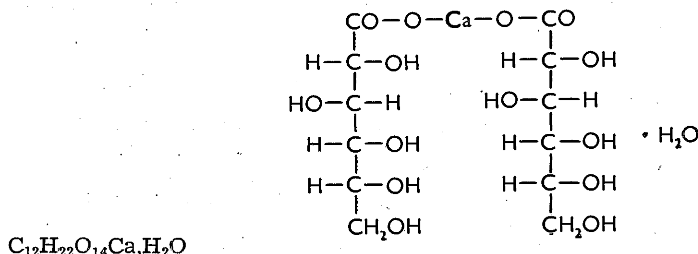
Białe ziarna lub biały drobny krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Na powietrzu ulega wietrzeniu. Rozpuszcza się w 20 częściach wody o temperaturze pokojowej, łatwo rozpuszcza się w wodzie wrzącej. Trudno rozpuszcza się w spirytusie i eterze. Powinien zawierać nie mniej niż 97% bezwodnego mleczanu wapniowego w preparacie wysuszonym w temp. 120°.

Otrzymuje się go przy fermentacji mlekowej cukru (maltozy, glikozy) w obecności węglanu wapniowego.

Jest on stosowany jako środek przeciwko pokrzywce oraz w przypadku toksycznych dermatoz.

GLIKONIAN WAPNIOWY — *CALCIUM GLUCONICUM*

Glukonian wapniowy. *Calcium gluconatum. Calcii gluconas.* (FP III).



$C_{12}H_{22}O_{14}Ca.H_2O$

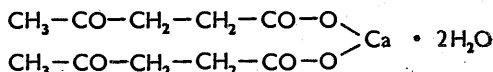
Biały, krystaliczny lub ziarnisty proszek bez zapachu i smaku. Rozpuszcza się w 30 częściach wody, w 5 częściach wody wrzącej. Nie rozpuszcza się w spirytusie 95°, eterze, chloroformie. Krystalizuje z jedną cząsteczką wody. Sól ta powinna zawierać nie mniej niż 96% bezwodnego glikonianu wapniowego.

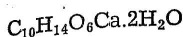
Otrzymuje się go przez zobojętnienie kwasu glikonowego węglanem wapniowym.

Lek ten stosowany jest w postaci zastrzyków dożylnych lub domięśniowych oraz w postaci proszku. Podawany jest w leczeniu gruźlicy i we wszystkich chorobach, spowodowanych brakiem wapnia w ustroju.

LEWULINIAN WAPNIOWY — *CALCIUM LAEVULINICUM*

Calcii laevulinas. Calcium laevulinatum. Levu-Calcin. Tetanol.





Biały, krystaliczny lub bezpostaciowy proszek o słabym, przypominającym palony cukier zapachu i gorzko-słonym smaku. Trudno rozpuszcza się w alkoholu, łatwo w wodzie, nie rozpuszcza się w acetonie. Powinien zawierać nie mniej niż 99% lewulinianu dwuwodnego.

Kwas lewulinowy otrzymuje się działaniem kwasów mineralnych na heksozy.

Podaje się go w postaci proszku lub zastrzyków dożylnych w przypadku obrzęków, gruźlicy, w leczeniu tężca.

2. FOSFOR

Fosfor po raz pierwszy otrzymany został przez alchemika hamburskiego Brandta w r. 1669 przez suchą destylację zagęszczonego moczu. Od czasu wykrycia fosforu nowy ten pierwiastek, obdarzony właściwościami świecenia w ciemności (greckie *phos* = światło, *phoros* = noszący), przykuwał uwagę świata naukowego. Wykrycie jego wywołało entuzjazm, dający się porównać z entuzjazmem, jaki ogarnął świat w naszej epoce po odkryciu radu. Właściwość fosforyzowania czyniła z niego ciało wręcz cudowne. W sztuce leczniczej był on bardzo ceniony i kupowano go na wagę złota.

Jest to pierwiastek ogromnie rozpowszechniony w przyrodzie. Występuje on w świecie mineralnym w postaci fosforanów, w świecie roślinnym i zwierzęcym jako nieodzowny do życia pierwiastek: wchodzi w skład białka, kości. Ciało dorosłego człowieka zawiera około 1,5 kg fosforu, występującego głównie w postaci soli kwasu fosforowego. W kościach występuje fosforan wapniowy, w innych tkankach — fosforan sodowy i potasowy. Znajduje się on w ustroju również w postaci organicznych estrów fosforowych. Dorosły człowiek wydala z moczem w ciągu doby około 3 g fosforanów i mniej więcej tyle przyjmuje z pokarmem w postaci soli kwasu fosforowego, estrów fosforowych, fosfatydów oraz białek, zawierających fosfor, jak kazeina i nukleoproteidy. Organiczne związki fosforu rozpadają się w jelitach do soli prostych, które ulegają wchłanianiu. Resorpcja tych soli jest jednak dość trudna.

Ze związków fosforu w lecznictwie zastosowanie znalazły tylko pochodne tlenowe, do których należą:

KWAS FOSFOROWY — *ACIDUM PHOSPHORICUM*

Kwas ortofosforowy. *Acidum orthophosphoricum*. (FP III).

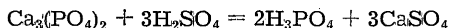
Preparat oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 24,5 i nie więcej niż 25,5% kwasu fosforowego.

KWAS FOSFOROWY ROZCIEŃCZONY — *ACIDUM PHOSPHORICUM DILUTUM*

(FP III).

Kwas ten powinien zawierać nie mniej niż 9,8% i nie więcej niż 10,2% H_3PO_4.

Kwas fosforowy otrzymuje się działaniem kwasu siarkowego na kości lub na naturalny fosforan wapniowy:



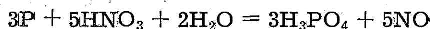
$$Ca_3(PO_4)_2 + 3H_2SO_4 = 2H_3PO_4 + 3CaSO_4$$

Można go otrzymać również przez redukcję fosforanów do wolnego fosforu, który następnie spala się na powietrzu do pięciotlenku i pod działaniem wody przechodzi w kwas fosforowy:



$$4P + 5O_2 = 2P_2O_5 \qquad P_2O_5 + 3H_2O = 2H_3PO_4$$

Czysty kwas fosforowy można otrzymać przez działanie 50 do 60% kwasem azotowym na fosfor:



$$3P + 5HNO_3 + 2H_2O = 3H_3PO_4 + 5NO$$

Reakcja ze stężonym kwasem azotowym przebiega zbyt gwałtownie i często następuje zapalenie się fosforu, a nawet eksplozja. Znacznie łagodniejszy przebieg reakcji jest przy zastosowaniu kwasu azotowego o stężeniu 30%. W reakcji tej obok kwasu fosforowego powstaje pewna ilość kwasu fosforawego:



$$3P + 5HNO_3 + 2H_2O = 2H_3PO_4 + H_3PO_3 + 4NO + NO_2$$

Według Farmakopei Francuskiej z 1884 roku kwas fosforowy otrzymuje się przez utlenianie czerwonego fosforu kwasem azotowym o stężeniu 15° Bé (19 do 20%).

Kwas fosforowy znalazł zastosowanie jako środek pobudzający czynność komórek nerwowych oraz jako środek przyśpieszający trawienie w żołądku, na skutek pobudzania wydzielania soku żołądkowego.

Obok kwasu fosforowego w lecznictwie stosowane są również jego sole, do których należą:

FOSFORAN JEDNOSODOWY — *NATRIUM PHOSPHORICUM MONOBASICUM*

Fosforan sodowy jednometaliczny. Fosforan sodowy jednozasadowy. *Natrii phosphas monobasicus. Natrium phosphoricum acidum.* $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$. (FP III).

Bezbarwne, przezroczyste kryształy lub biały krystaliczny proszek bez zapachu, o słabo kwaśnym smaku. Rozpuszcza się w 2 częściach wody

dając roztwór o słabo kwaśnym odczynie. W spirytusie nie rozpuszcza się. Produkt oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 98% $NaH_2PO_4.2H_2O$.

Otrzymuje się go przez zobojętnianie sodą kwasu fosforowego w odpowiednich warunkach.

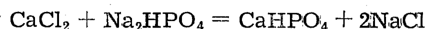
Fosforan jednosodowy ma zastosowanie podobne do kwasu fosforowego. Wprowadzony dożylnie daje nierozpuszczalny fosforan wapniowy, tym samym powoduje obniżenie się poziomu jonów wapniowych we krwi, co między innymi wywołuje skurcze.

FOSFORAN WAPNIOWY — *CALCIUM PHOSPHORICUM*

Fosforan wapniowy drugorzędowy. *Calcii phosphas. Calcium phosphoricum bibasicum.* $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$. (FP III).

Biały, lekki, drobnokrystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie i spirytusie. Trudno rozpuszcza się w kwasie octowym, łatwo w rozcieńczonych kwasach solnym i azotowym. Preparat farmakopealny powinien zawierać nie mniej niż 78,8% i nie więcej niż 80,2% $CaHPO_4$.

Otrzymuje się go działaniem chlorku wapniowego na fosforan dwusodowy w środowisku lekko alkalicznym:



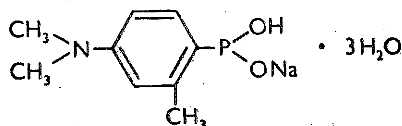
$$CaCl_2 + Na_2HPO_4 = CaHPO_4 + 2NaCl$$

Jest to sól trudno rozpuszczalna w wodzie i dlatego nie stanowi źródła fosforu czy wapnia dla ustroju. Nadaje się ona jako środek rozcieńczający do proszków ze względu na to, że nie jest higroskopijna.

Z organicznych pochodnych fosforu na uwagę zasługują następujące:

TONOFOSFAN

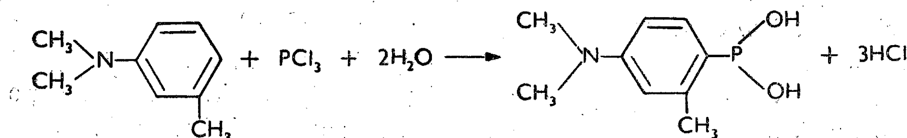
Tonophos. Phosphotonin. p-Dwumetyloamino-o-toluilofosfinian sodowy. 4-Dwumetyloamino-2-metylofenylofosfinian sodowy.

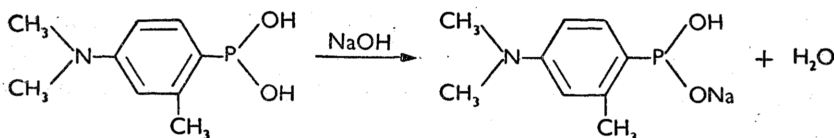


$C_9H_{13}O_2NNaP$

Białe igły lub drobne płytki, przypominające masę perłową. Związek krystalizuje z 3 cząsteczkami wody. Rozpuszcza się w wodzie, we wrzącym alkoholu.

Otrzymuje się go działaniem trójchlorku fosforu na dwumetylo-m-toluidynę w temp. 108°. Powstały kwas zobojętnia się ługiem sodowym:





Lek ten znalazł zastosowanie w przypadku krzywicy i niedokrwistości.

PHOSPHIT

Fityna. Phytophosphin. Inophosphan. Inozytosześciofosforan wapniowo-magnezowy. *Calcium magnesium inositohexaphosphoricum.*

Naturalny związek organiczny fosforu, stanowiący substancję zapasową roślin zielonych. Wyodrębniony w r. 1903 przez Pasternaka. Zawiera około 22% fosforu organicznie związanego, 12% wapnia i 1,5% magnezu. Wolno rozpuszcza się w wodzie, dając roztwór wyraźnie kwaśny wobec lakmusu. Stosowany był jako *tonicum.*

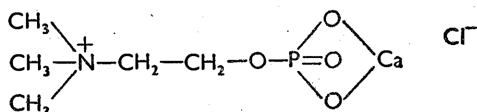
PHOSPHIT-FERRAT

Ferrophytin. Ferrophit. Inozytosześciofosforan żelaza.

Jasnożółty proszek nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w alkalicznym soku jelitowym. Związek ten, tak jak fosfit, był stosowany jako *tonicum.*

KATAPHOS

Sól wapniowa chlorowodorku fosforylocholiny.

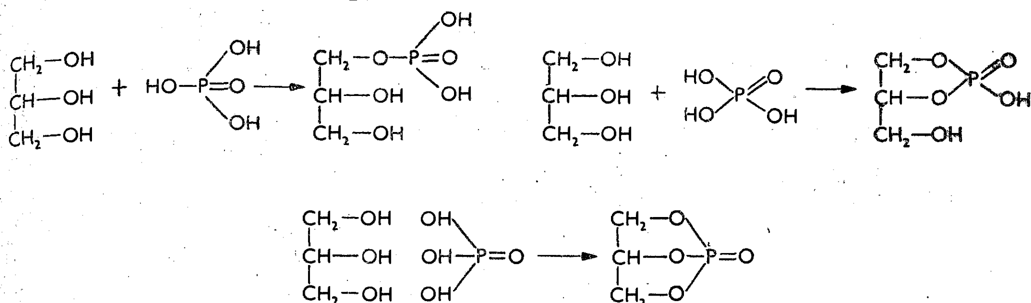



$C_5H_{13}O_4NPCaCl$

Związek ten występuje jako normalny składnik w tkankach, zwłaszcza w komórkach wątroby. Stanowi on produkt przejściowy przy syntezie fosfatydów. Powstaje on również przy odbudowie lecytyny. W ustroju odgrywa rolę donatora grup metylowych w procesach transmetylacji przemian węglowodanów, tłuszczów, białka. Ma on działanie pobudzające przemianę materii. Stosowany jest w chorobach wątroby. Jego działanie polega na tym, że cholina jako związek o właściwościach lipotropowych, sprzyja odbudowie tłuszczów i wskutek tego nie dopuszcza do gromadzenia się ich w wątrobie. Pod tym względem katafos przewyższa czterokrotnie cholinę. Nadto katafos pobudza syntezę lecytyny i w ten sposób pokrywa zwiększone zapotrzebowanie na te ciała rosnących komórek.

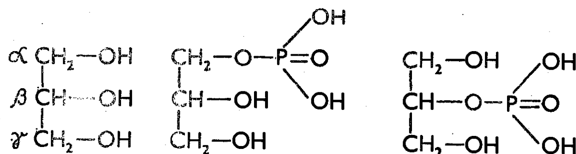
a. Związki glicerynofosforowe

Do organicznych pochodnych fosforu, które odegrały w lecznictwie poważną rolę, należą pochodne kwasu fosforowego i gliceryny. Związki te po raz pierwszy otrzymał Pelouze w roku 1845 ogrzewając kwas fosforowy z gliceryną. Otrzymanym związkom Pelouze nadał nazwę kwasy glicerynofosforowe. Późniejsze badania wykazały, że w reakcji kwasu fosforowego z gliceryną powstaje mieszanina jedno-, dwu- i trójglicerynowych estrów kwasu fosforowego:



Z estrów tych trwały jest tylko jednoester. Dwu- i trójestry rozkładają się łatwo do jednoestru już na zimno pod działaniem wody.

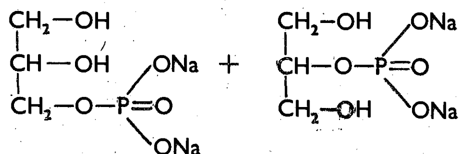
W jednoestrach kwas fosforowy może się wiązać z gliceryną poprzez jej pierwszo- lub drugorzędową grupę alkoholową, tworząc dwa szeregi pochodnych. Pochodne alfa są to związki powstałe przez estryfikację pierwszorzędowej grupy alkoholowej, zaś pochodne beta — powstałe przez estryfikację drugorzędowej grupy alkoholowej.



Kwas glicerynofosforowy miał pewne znaczenie w lecznictwie. Jego sole, zwłaszcza wapniowa, miały szerokie zastosowanie jako leki wzmacniające, tonizujące i mineralizujące.

Z soli kwasu glicerynofosforowego w lecznictwie stosowano:

GLICERYNOFOSFORAN SODOWY — *NATRIUM GLYCERINOPHOSPHORICUM*



Preparat prawdopodobnie jest mieszaniną α- i β-glicerynofosforanów o zawartości co najmniej 68 do 74% obu tych soli. Białe łuski lub płytki,

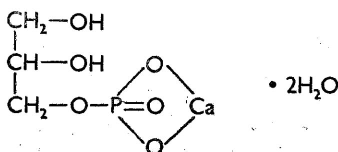
albo biały proszek bez zapachu, smaku słonego. Rozpuszcza się w 1,5 części wody, a więc jest znacznie lepiej rozpuszczalny niż sól wapniowa. Prawie nie rozpuszcza się w spirytusie.

Otrzymuje się go przez ogrzewanie jednej gramocząsteczki jednometalicznego fosforanu sodowego z dwiema gramocząsteczkami gliceryny. Powstały ester dwuglicerynowy zmydla się ługiem sodowym. Można go otrzymać również przez zobojętnienie kwasu glicerynofosforowego węglanem sodowym.

Stosuje się go w zaburzeniach przemiany materii układu nerwowego, jako składnik wielu leków — jako *roborans* i *tonicum*. Podaje się go w postaci mikstur, eliksirów, zastrzyków, proszków i tabletek.

GLICERYNOFOSFORAN WAPNIOWY — CALCIUM GLYCERINOPHOSPHORICUM

Calcii glycerinophophas. Glicerofosforan wapniowy. (FP III).

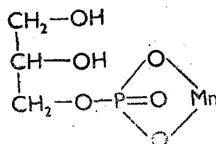


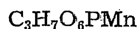

$C_3H_7O_6PCa \cdot 2H_2O$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkawym smaku. Krystalizuje ze zmienną ilością wody, zbliżoną do 1 cząsteczki. Ogrzany do temp. 150° oddaje wodę. Rozpuszcza się w 25 częściach wody w temp. 15°; tej rozpuszczalności odpowiada postać alfa; postać beta rozpuszcza się w około 100 częściach wody.

Otrzymuje się go za pomocą reakcji podwójnej wymiany pomiędzy glicerynofosforanem sodowym a chlorkiem wapniowym.

GLICERYNOFOSFORAN MANGANU — *MANGANUM GLYCERINOPHOSPHORICUM*




$C_3H_7O_6PMn$

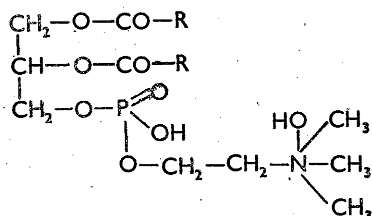
Bladoróżowy proszek bezpostaciowy. Rozpuszcza się w wodzie zimnej, słabo rozpuszcza się w wodzie gorącej.

Otrzymuje się go działaniem węglanu manganu na wolny kwas glicerynofosforowy. Można go otrzymać również dodając do roztworu glicerynofosforanu wapniowego roztwór fluorku manganu i odsączając powstały fluorek wapniowy.

Stosuje się jako *tonicum* przy neurasteniach.

b. Lecytyny

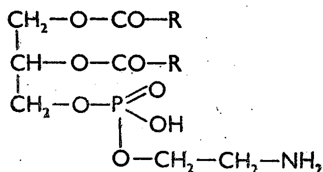
Osobną grupę związków, pochodnych kwasu fosforowego, stanowią lecytyny. Są to estry kwasu glicerynofosforowego z wyższymi kwasami tłuszczowymi związane z choliną. Stanowią one skomplikowane pochodne, których budowę można przedstawić następująco:



Tak jak przy kwasach glicerynofosforowych, mogą tu wystąpić postacie α i β. Tak samo wyższe kwasy tłuszczowe, wchodzące w skład lecytyn, mogą być różne.

Lecytyny występują w żółtku jaja, w nasionach licznych roślin. W lecznictwie są stosowane jako środki wzmacniające, polecane w anemii i gruźlicy.

Związki tego samego typu, które zamiast choliny zawierają kolaminę (alkohol aminoetylowy) $NH_2—CH_2—CH_2—OH$ noszą nazwę k e f a l i n.



3. WITAMINY D

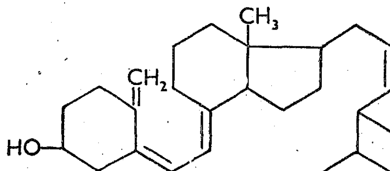
Przemiana fosforowo-wapniowa w ustroju regulowana jest przez witaminy D. Na skutek zachwiania tej przemiany, np. z braku witamin D, nowo powstająca tkanka nie ulega odpowiedniemu uwapnieniu, co prowadzi do wspomnianych już schorzeń: zmiękczenia kości oraz krzywicy. Krzywica jest chorobą dość rozpowszechnioną. Leczenie jej do roku 1919 odbywało się za pomocą słońca i tranu. Dopiero w r. 1919 wykryto przeciwkrzywicze właściwości żywności naświetlanej promieniami pozafiołkowymi. Pierwsze fizjologiczne czynne produkty naświetlane otrzymano w r. 1930. W roku 1932 Windaus naświetlając ergosterol promieniami pozafiołkowymi po raz pierwszy otrzymał krystaliczną substancję przeciwkrzywiczą, której nadał nazwę WITAMINA D_1. Później okazało się, że preparat Windausa jest mieszaniną kilku składników, z których aktywna była pochodna identyczna z nieco później wykrytą i otrzymaną przez

Askew witaminą D_2 — k a l c y f e r o l e m. Z tego względu witamina D_1 znikła ze słownictwa.

Witamin D znamy obecnie kilka. Wszystkie one należą do grupy sterydów. Do witamin D należą:

KALCYFEROL — *CALCIFEROLUM*

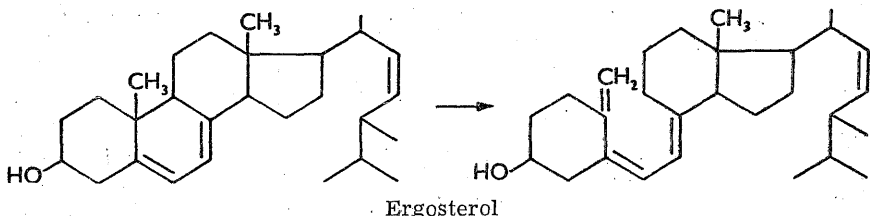
Ergokalcyferol. Witamina D_2. *Vitaminum D_2*. (FP III).



$C_{28}H_{44}O$

Bezbarwne igły lub pryzmaty, albo biały, krystaliczny proszek, wrażliwy na działanie powietrza i światła. Rozpuszcza się w 95° spirytusie, eterze, chloroformie, acetonie, w olejach roślinnych. Nie rozpuszcza się w wodzie. Temp. topn. 115—118°. 4% roztwór w alkoholu absolutnym przyrządzony na świeżo wykazuje skręcalność +102,5 do +107,5°, w świetle rtęciowym +122,5 do +128,5°.

Otrzymuje się kalcyferol przez naświetlanie ergosterolu promieniami ultrafioletowymi. Proces prowadzi się w odpowiednim rozpuszczalniku. Przemiany chemiczne zachodzące podczas naświetlania powodują powstawanie szeregu produktów: ergosterol, lumisterol, tachysterol, kalcyferol, toksysterol, suprasterol. Ze wszystkich tych produktów tylko kalcyferol obdarzony jest działaniem przeciwkrzywiczym:

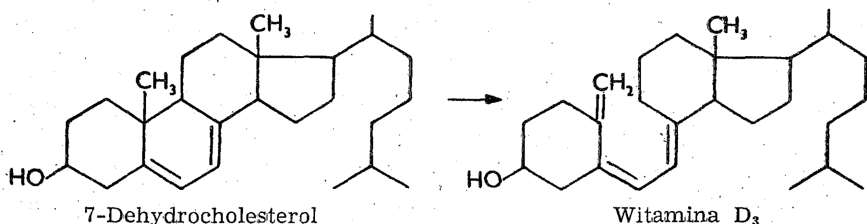


Ergosterol

Witamina D_2, chociaż zawiera w swojej cząsteczce cztery wiązania podwójne sprzężone, nie ulega zmianom pod wpływem tlenu z powietrza.

WITAMINA D_3 (CHOLEKALCYFEROL)

Vigantol. Aktywowany 7-dehydrocholesterol.



7-Dehydrocholesterol Witamina D_3

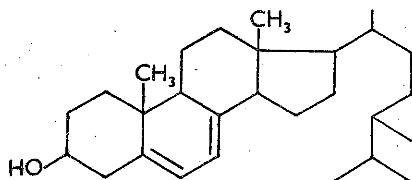
$C_{27}H_{44}O$

Biała, krystaliczna substancja o temp. topn. 82 — 83°. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w rozpuszczalnikach tłuszczowych [α] + 83,8° w acetonie.

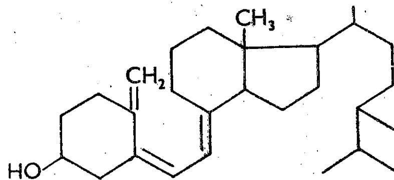
Witamina D występuje w przyrodzie. Spotyka się ją w olejach wątrobowych ryb i w wielu innych produktach. Pod względem budowy chemicznej różni się ona od witaminy D_2 tylko łańcuchem bocznym. Witamina D_3 powstaje przez naświetlanie 7-dehydrocholesterolu.

WITAMINA D_4

Jest to produkt powstały przez naświetlanie 22-dwuhydroergosterolu:



22-Dwuhydroergosterol



Witamina D_4

Witaminy D wykrywa się na podstawie reakcji barwnej z nasyconym chloroformowym roztworem chlorku antymonawego $SbCl_3$. Powstające żółte zabarwienie jest jednak maskowane przez witaminę A, dającą wprawdzie odmienne zabarwienie, jednakże wpływające wyraźnie na wyrazistość reakcji z witaminą D. Podobne zabarwienie dają zresztą również i inne sterole. Dotychczas główną rolę w wykrywaniu i oznaczaniu witaminy D odgrywają metody biologiczne. Za jednostkę biologiczną witaminy D przyjęto tę jej ilość, która podawana codziennie zapobiega występowaniu krzywicy u szczurów hodowanych w określonych warunkach. Jednostkę międzynarodową stanowi 0,025 γ czystej witaminy D_2, a zatem 1 g czystego kalcyferolu odpowiada 40 milionom j. m.

Naturalnym i najbogatszym źródłem witaminy D są trany rybie, z których najczęściej stosowany jest:

OLEJ WĄTŁUSZOWY — *OLEUM JECORIS ASELLI*

Tran rybi. Tran leczniczy. *Oleum Morrhuae.* (FP III).

Farmakopea Polska III wymaga, aby w 1 g preparatu było co najmniej 800 jednostek witaminy A i 85 jednostek witaminy D.

VII. ŚRODKI WPŁYWAJĄCE NA KRZEPLIWOŚĆ KRWI

Czynnikiem biorącym udział w procesie krzepnięcia krwi są jony wapniowe. Sam proces krzepnięcia krwi jest bardzo skomplikowany. Według obecnych poglądów przebiega on w trzech fazach:

1. Tworzenie się plazmatromboplastyny. Proces ten przebiega po rozpadzie płytek krwi na skutek zetknięcia się ich z obcą powierzchnią. Uwolniony składnik tromboplastyczny przekształca się w plazmatromboplastynę. Przemiana ta następuje pod działaniem występujących w plazmie krwi czynników:

VIII — antyhemofilowa globulina A = Plazma-Protrombokinaza.

IX — antyhemofilowa globulina B = Protrombokinaza-Komponent = = PTC.

X — czynnik X prawdopodobnie jest identyczny z Plasma-Thromboplastin-Antecedent.

Proces ten przebiega w obecności jonów wapniowych.

2. Tworzenie się trombiny. Trombina powstaje z protrombiny i wytworzonej w fazie pierwszej aktywnej plazmatromboplastyny. Proces ten przebiega w obecności jonów wapniowych oraz czynników:

V — Protrombina A = Proaccelerin = Protrombina-akcelerator = = Plasma-Prothrombin-Conversions-Factor = PPCF.

VII — Serum-Prothrombin-Conversions-Accelerator precursor = SPCA = Proconvertin — Co-Tromboplastyna = Konwertyna (postać aktywowana).

3. Tworzenie się fibryny. Fibryna powstaje z fibrynogenu pod działaniem wytworzonej w 2 fazie trombiny.

Wśród związków wpływających na krzepliwość krwi odróżniamy dwie grupy:

1. Leki przyspieszające krzepliwość krwi.
2. Leki hamujące krzepliwość krwi.

A. LEKI PRZYŚPIESZAJĄCE KRZEPLIWOŚĆ KRWI

Leki przeciwkrwotoczne. *Antihaemorrhagica. Coagulantia.* Hemostatyki. Do leków tej grupy należą: a. Sole wapniowe, b. Koloidy, c. Organopreparaty, d. Aminokwasy, e. Witaminy, f. Barwniki i inne.

1. SOLE WAPNIOWE

Znaczenie jonów wapniowych jako środka przeciwkrwotocznego wynika z procesu krzepnięcia krwi.

2. KOLOIDY

Z koloidów do hamowania krwotoków stosowana jest żelatyna. Podaje się ją w postaci zastrzyków podskórnych lub domięśniowych. Stosuje się ją również miejscowo w postaci gąbki żelatynowej jako GELOFOAM.

3. ORGANOPREPARATY

Do organopreparatów jako leków przeciwkrwotocznych należą: HEMOSTYPT — stanowiący toksyny żmij Russella.

MANETOL — organopreparat otrzymany z rdzenia kręgowego.

TROMBINA — *THROMBIN*

Biały lub szarawy, bezpostaciowy proszek, stosunkowo trudno rozpuszczalny w wodzie. W postaci suchej i w zimnym miejscu może być przechowywana w ciągu roku. Ogrzana do 40° traci częściowo swoje działanie, podgrzana do 60° ulega rozkładowi.

Jest to ferment krzepliwości krwi, powstający na skutek działania wapnia i tromboplastyny przy współudziale czynników V i VII na wytworzoną w wątrobie protrombinę. Otrzymuje się ją z krwi, z surowicy wołowej.

Trombinę podaje się w postaci proszku suchego lub w roztworze, zawierającym 1000 do 5000 jednostek trombiny. Nie może być podawana w postaci iniekcji, ponieważ przy wprowadzeniu dożylnym może nastąpić krzepnięcie krwi wewnątrz naczyń.

AKRYTROMBINA — *ACRITHROMBIN*

Powstaje na skutek wiązania grup kwasowych trombiny z pochodnymi akrydyny, zawierającymi zasadowe podstawniki w pozycji 9. Składnik akrydynowy może usuwać czynniki hamujące krzepliwość, jak np. heparynę. Nadto występuje tu jeszcze działanie bakteriobójcze.

KLAUDEN — *CLAUDEN* — *COAGULEN*

Organopreparat zawierający trombokinazę oraz czynniki V i VI. Działa w drugiej fazie procesu krzepnięcia krwi na skutek przyspieszenia przekształcenia protrombiny w trombinę.

ACC 76

Preparat zawiera czynniki VI i VII — akceleryny i konwertyny, otrzymany z surowicy ludzkiej. Podaje się go dożylnie. Działanie następuje natychmiast na skutek przekształcenia protrombiny i przyspieszenia tworzenia się trombiny. Działanie preparatu zaznacza się w przypadku braku konwertyny, co występuje w żółtaczce, niewydolności serca, leukemiach.

W połączeniu z witaminą K_1 preparat ten nadaje się do leczenia uszkodzeń powstałych przy stosowaniu dwukumarolu: preparat ACC 76 normalizuje poziom czynnika VII we krwi, witamina K_1 sprzyja syntezie protrombiny w wątrobie.

Podaje się go dożylnie w dawce 100 mg w 10 ml roztworu fizjologicznego soli. Działanie preparatu trwa w ciągu wielu godzin.

Preparat winien być przechowywany w ampułkach w suchym i zimnym miejscu. Jest wówczas trwały.

ANTYHEMOFILOWA GLOBULINA A — AHGA

W r. 1952 Biggs i MacFarlane stwierdzili istnienie dwóch postaci hemofilii: postać A spowodowana brakiem w plazmie protrombinokinazy = = antyhemofilowej globuliny A (czynnik VIII), oraz postać B — spowodowana brakiem czynnika IX = antyhemofilowej globuliny B.

Z normalnego osocza ludzkiego wyodrębniono antyhemofilową globulinę A. Daje ona dobre wyniki w leczeniu zagrażającej życiu hemofilii A, nie osiągając całkowitego wyleczenia na skutek tego, że ustrój sam nie jest w stanie wytwarzać tego czynnika. Lek ten wprowadzony do ustroju szybko ulega rozkładowi.

Jest to białko wrażliwe na czynniki zewnętrzne. Podaje się je dożylnie w fizjologicznym roztworze soli kuchennej. Dawka wynosi 350 mg, odpowiada ona 150 ml świeżej krwi. Zatrzymanie krwotoku następuje w ciągu 1 godziny. Na razie preparat wytwarza się tylko w chwili potrzeby zastosowania go.

TACHOSTYPTAN — Unipp 733

Otrzymuje się go z wysuszonej sproszkowanej kory mózgowej. Działa w pierwszej fazie krzepnięcia krwi. W mniejszych dawkach przyspiesza krzepnięcie, w większych hamuje ten proces. Optymalne rozcieńczenie oznaczono w granicach 1:500 do 1:1000. Wpływa on na komplement heparynowy i dlatego wywiera swe działanie również i w drugiej fazie procesu krzepnięcia krwi. Nie wywołuje krzepnięcia wewnątrz naczyń, przyspiesza krzepnięcie w miejscu uszkodzenia.

4. AMINOKWASY

Działanie przeciwkrwotoczne stwierdzono również u aminokwasów. Najsilniejszymi właściwościami w tym kierunku odznacza się kwas aminooctowy = GLIKOKOL. W połączeniu z askorbinianem wapniowym jest on stosowany w lecznictwie w postaci preparatu FINESTAL. Mechanizm jego działania polega na podniesieniu liczby trombocytów i obniżeniu skłonności do krwawienia.

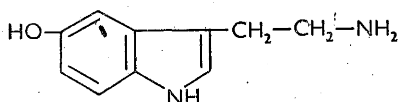
KWAS GLUTAMINOWY — *ACIDUM GLUTAMINICUM*

W postaci glutaminianu magnezowego ma właściwości skracania czasu krzepnięcia krwi i obniża potencjał fibrynolityczny oraz przyspiesza prze-

kształcenie fibrynogenu w fibrynę. Właściwe zastosowanie kwas glutaminowy znalazł w neurologii.

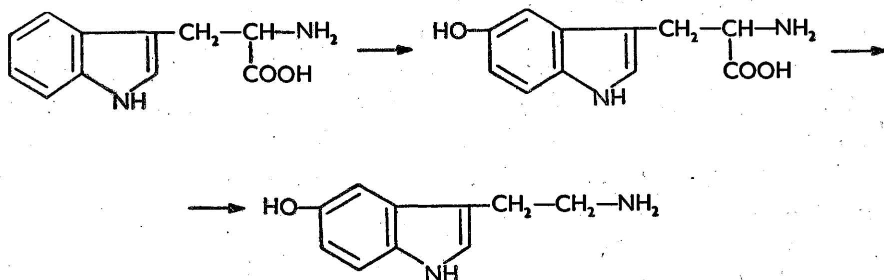
SEROTONINA — *SEROTONIN*

Enteramin. Thrombocytin. 5-Hydroksytryptamina.



$C_{10}H_{12}ON_2$

Normalny składnik ustroju. Powstaje prawdopodobnie z tryptofanu, który najpierw ulega hydroksylacji w pozycji 5, a następnie dekarboksylacji:



Związek ten w połączeniu z siarczanem kreatyniny stosowany jest w lecznictwie pod nazwą ANTEMOVIS jako środek przeciwkrwotoczny. Podaje się go dożylnie i domięśniowo.

5. WITAMINY

Do grupy leków przeciwkrwotocznych należą również pewne witaminy oraz związki syntetyczne o charakterze witamin. Do leków tej grupy stosowanych w lecznictwie należą:

WITAMINA K

Filochinon. Phyllochinon. Phytonadione. Witamina K_1. Witamina koagulacyjna. Witamina przeciwkrwotoczna.

Przyjmuje się, że witamina ta jest częścią składową jakiegoś fermentu i bierze udział w syntezie protrombiny. Wskutek tego w braku witaminy K następuje spadek poziomu protrombiny, a przez to przedłużenie czasu krzepnięcia krwi.

U zwierząt ssących i u człowieka zapotrzebowanie na tę witaminę pokrywają bakterie jelitowe. Awitaminozy tego typu najłatwiej obserwować

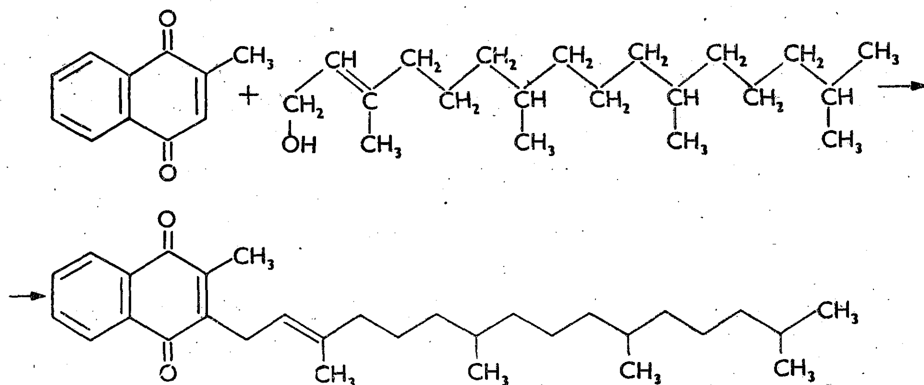
u ptaków, które mają krótszy przewód pokarmowy i dlatego nie pokrywają całkowicie swego zapotrzebowania na tę witaminę.

Zespół witamin K stanowią: Witamina K_1 — wyodrębniona z alfa-alfa, K_2 — z gnijącej mąki rybnej. Witaminy te w wodzie są nierozpuszczalne, rozpuszczają się natomiast w tłuszczach, a ściślej w lipoidach. Wskutek tego resorpcja ich możliwa jest dopiero po zemulgowaniu żółcią. Jeżeli z powodu schorzenia dróg żółciowych przerwany zostanie dopływ żółci do jelita, wówczas resorpcja obecnych tam witamin K zostaje wstrzymana. Ponieważ brak witaminy K powoduje zmniejszenie się krzepliwości krwi, przeto w takich przypadkach wszelkie zabiegi operacyjne stają się ryzykowne. W schorzeniach dróg żółciowych doustne podawanie witaminy K jest oczywiście bezskuteczne. Podaje się wtedy rozpuszczalne w wodzie produkty syntetyczne o działaniu witaminy K.

W przypadkach, kiedy niedostateczna ilość protrombiny we krwi nie jest spowodowana brakiem witaminy K, jak np. przy hemofilii, silnych krwawieniach miesięcznych, wówczas podawanie jej jest bezcelowe.

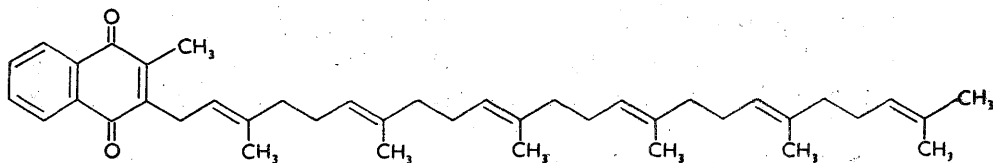
Obecność w przewodzie pokarmowym czynnika wpływającego na krzepliwość krwi u kurcząt spostrzegł Dam w r. 1929. Syntezę witaminy K przeprowadził Doisy ze współpracownikami w r. 1939.

Witaminę K_1 otrzymano syntetycznie przez kondensację fitylu z 2-metylo-1,4-naftochinonem:



Jest to 2-metylo-3-fitylo-1,4-naftochinon lub α-fiłochinon. Naturalną witaminę K_1 najlepiej otrzymuje się z lucerny.

Witamina K_2 ma więcej wiązań podwójnych i dłuższy łańcuch boczny. Otrzymano ją z gnijącej mąki rybnej (sardynek):

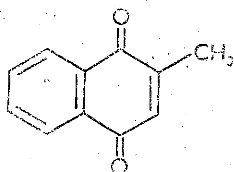


Jest to 2-metylo-3-farnezylo-1,4-naftochinon.

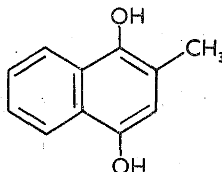
Mianowanie biologiczne preparatów witaminy K wykonuje się na kurczętach. Bada się przedłużenie czasu krzepnięcia krwi przy wypływie z rany, albo też poziom protrombiny we krwi.

Metodą chemiczną można wykryć i oznaczać witaminę K na podstawie reakcji z alkoholanem sodowym. Powstaje intensywne fiołkowoniebieskie zabarwienie, przechodzące następnie w czerwone i brunatne. Reakcja ta może służyć do kolorymetrycznego oznaczania tej witaminy.

W pracach nad ustaleniem budowy i syntezą tych witamin znaleziono szereg związków, które, mimo dużych różnic w budowie, wykazywały wielkie podobieństwo w działaniu biologicznym z witaminami K. Są to przeważnie pochodne naftalenu. Szczególnie wysoką aktywność mają 2-metylo-1,4-naftochinon oraz analogiczna pochodna naftohydrochinonowa:



2-Metylo-1,4-naftochinon



2-Metylo-1,4-naftohydrochinon

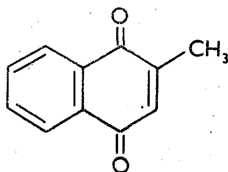
Warunkiem koniecznym do wystąpienia działania fizjologicznego u wszystkich tych pochodnych jest obecność grupy metylowej w położeniu 2 w szkielecie naftalenowym.

Największe praktyczne zastosowanie obecnie mają jeszcze nie same witaminy K, lecz produkty otrzymane syntetycznie, a wykazujące działanie tej witaminy. Stosuje się je przy obniżeniu poziomu protrombiny we krwi, profilaktycznie przed operacjami.

Z produktów syntetycznych, zastępujących witaminę K w lecznictwie stosujemy następujące:

METYLONAFTOCHINON — *METHYLNAPHTHOCHINONUM*

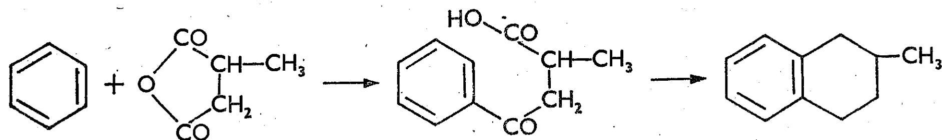
Menadion. Menaphthene. Menaphthone. Witamina K_3. 2-Metylo-1,4-naftochinon.



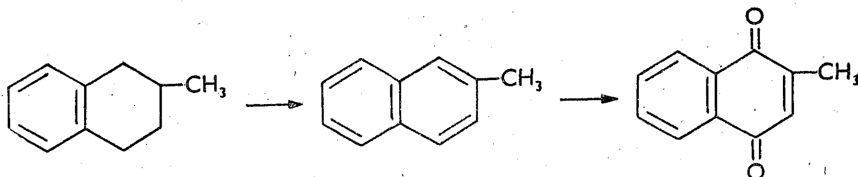
$C_{11}H_8O_2$

Jasnożółty, krystaliczny proszek o słabym, lecz charakterystycznym zapachu. Nie rozpuszcza się w wodzie, słabo rozpuszcza się w alkoholu i w olejach. Wrażliwy na działanie promieni słonecznych. Temperatura topnienia 105 — 107°.

Otrzymuje się go przez kondensację benzenu z bezwodnikiem kwasu metylobursztynowego. Otrzymany kwas α-metylo-β-benzoilopropionowy przeprowadza się następnie w 2-metylo-1,2,3,4-czterohydronaftalen:



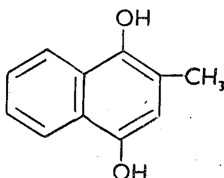
Związek ten poddany działaniu siarki ulega odwodnieniu i przechodzi w 2-metylonaftalinę, która utleniana kwasem chromowym daje 2-metylo--1,4-naftochinon:



Pod względem działania biologicznego otrzymana pochodna ma dwukrotnie silniejsze właściwości od naturalnej witaminy K.

MENADIOL — *MENADIOLUM*

Witamina K_4. 2-Metylo-1,4-naftohydrochinon.

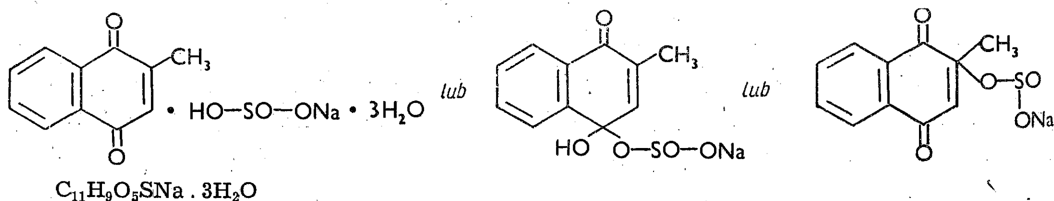


$C_{11}H_{10}O_2$

Wprowadzenie podstawników do obu tych związków daje szereg pochodnych o działaniu witaminy K. Do takich pochodnych, stosowanych w lecznictwie, należą:

KAWITAN — *KAVITANUM*

Hemodal pro injectione. Metylcnaftochinonosiarczyn sodowy. *Methylnaphthochinonum-Natrium bisulfurosum. Menadionum-Natrium bisulfurosum.* Hykinone. (FP III).



$C_{11}H_9O_5SNa . 3H_2O$

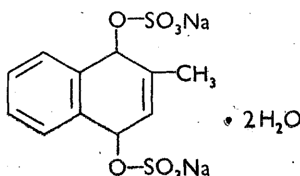
Biały, krystaliczny, bezwonny, higroskopijny proszek. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, słabo rozpuszcza się w spirytusie 95°, prawie nie rozpuszcza się w eterze i benzenie. Ulega działaniu światła słonecznego.

Otrzymuje się go przez połączenie metylonaftochinonu z kwaśnym siarczynem sodowym w produkt addycji.

Kawitan jest rozpuszczalny w wodzie i wskutek tego może być podawany drogą doustną. Podaje się go drogą podskórną, domięśniową lub dożylną w dawce przeciętnej 0,5 do 2 mg. Podczas podawania tego preparatu powinien być kontrolowany poziom protrombiny we krwi.

KAWITAN S — *KAVITANUM S*

Soluchinon. Sól dwusodowa dwusiarczanu 2-metylo-1,4-naftohydrochinonu. *Methylnaphthohydrochinonum-Natrium disulfuricum*. (FP III).



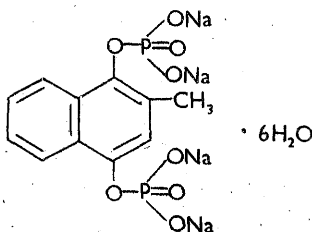
$C_{11}H_8O_8S_2Na_2 \cdot 2H_2O$

Biały, krystaliczny proszek rozpuszczający się łatwo w wodzie i w gorącym spirytusie. Roztwór wodny preparatu zakwaszony kwasem solnym, a następnie zalkalizowany ługiem sodowym i ogrzany do 60°, po 30 minutach ogrzewania daje pomarańczowe zabarwienie.

Stosuje się go doustnie, domięśniowo lub dożylnie.

SYNKAWIT

Synkawit-Dwufosforan sodowy. Menadiol rozpuszczalny. Menadiolum solubile. Kappadion.

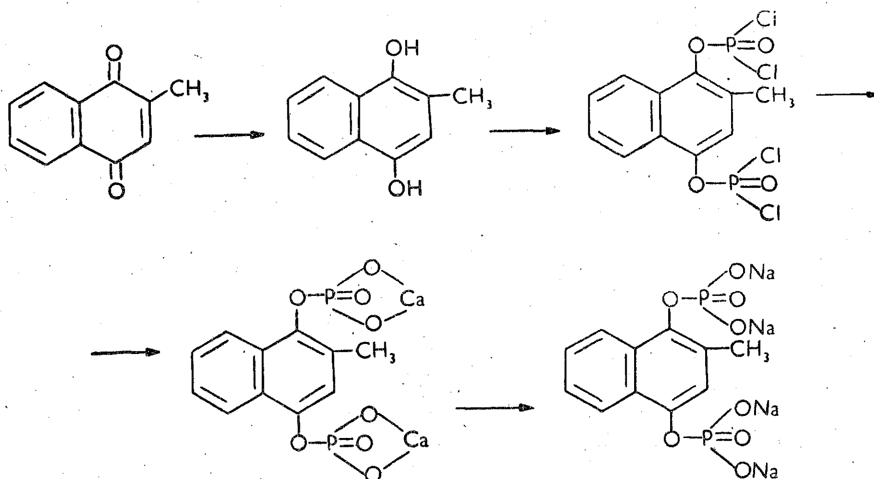


$C_{11}H_8O_8P_2Na_2 \cdot 6H_2O$

Biały, higroskopijny proszek o charakterystycznym zapachu. Rozpuszcza się łatwo w wodzie, nie rozpuszcza się w alkoholu. 1% roztwór wodny ma odczyn lekko alkaliczny (pH 7,8 do 8,5).

Synkawit otrzymuje się z 2-metylo-1,4-naftochinonu, który najpierw poddaje się redukcji katalitycznej wobec Pd, albo też redukuje się za pomocą siarczynu sodowego. W tych warunkach powstaje pochodna hydrochinonowa, którą fosforyluje się tlenochlorkiem fosforu w roztworze pirydynowym lub dwumetyloaniliny. Otrzymany ester kwasu dwuchlo-

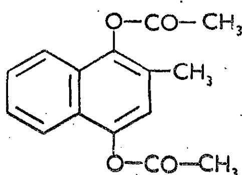
rofosforowego zmydla się wodą, a otrzymany kwas wyodrębnia się w postaci soli wapniowej. Wolny kwas otrzymuje się działając kwasem szczawiowym i zobojętniając ługiem sodowym:



Podaje się go drogą doustną oraz w postaci zastrzyków podskórnych, domięśniowych lub dożylnych w dawce 3 do 6 mg dziennie. Większe dawki mogą być również stosowane, np. jako *antidotum* przy przedawkowaniu bis-hydroksykumaryny do 75 mg domięśniowo.

ACETOMENAFTON

Dwuoctan 2-metylonaftohydrochinonu. 1,4-Dwuacetoksy-2-metylonaftalan.



$C_{15}H_{14}O_4$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu lub o słabym zapachu octu. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w spirytusie 95°, łatwo w spirytusie wrzącym (1 : 3,3). Temp. topn. 112—115°.

Otrzymuje się go przez redukcję 2-metylo-1,4-naftochinonu za pomocą cynku w obecności bezwodnika octowego.

Związek ten ogrzewany z ługiem sodowym, a po ostygnięciu zmieszany z roztworem nadtlenku wodoru i zobojętniony kwasem solnym wytrąca osad, który daje reakcje na menadion.

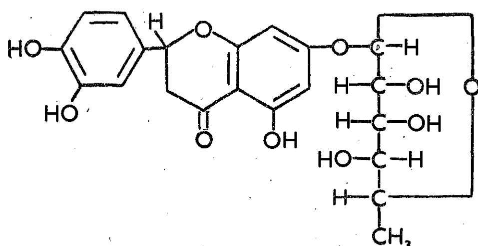
Działanie przeciwkrwotoczne wykazują również pewne glikozydy grupy flawonów. Uszczelniają one naczynia włosowate i wspomagają, być może, działanie tromboplastyny. Do stosowanych w tym celu w lecznictwie glikozydów flawonowych należą:

WITAMINA P

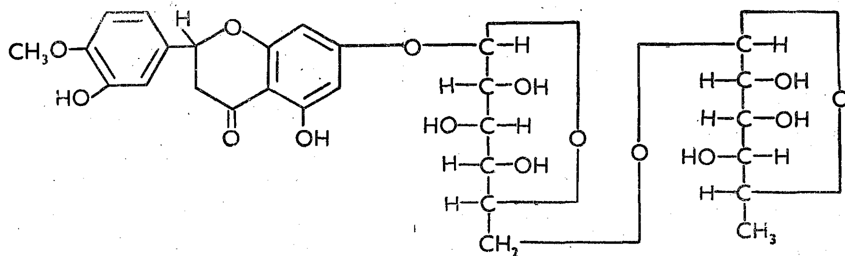
Citrin

Leczenie szkorbutu sokiem cytrynowym spowodowało w następstwie wyodrębnienie czystej witaminy C — kwasu l-askorbinowego. Okazało się jednak, że czysta witamina C nie zastępuje całkowicie soku cytrynowego. W dalszych badaniach Szent-Györgyi i Armentano wyodrębnili z soku cytrynowego ciało krystaliczne, któremu nadali nazwę witaminy P (Permeability factor). Ciało to wpływa korzystnie na zmniejszenie przepuszczalności naczyń zwłaszcza włosowatych i wzmacnia działanie witaminy C.

Pod względem chemicznym witamina P jest mieszaniną dwóch glikozydów flawonowych: eriodyktyny i hesperydyny:



Eriodyktyna



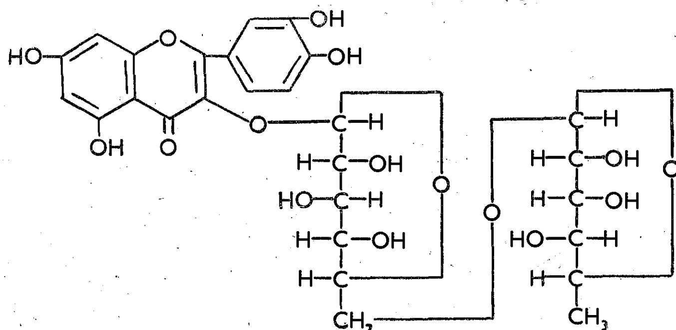
Hesperydyna

Witamina P występuje w papryce, w cytrynach.

Do szeregu glikozydów flawonowych należy również:

RUTYNA — *RUTIN*

Birutan. P-Vimin. Rutamin. Ruvitil. Farutine. Idorutine. Kwercetynoramnozyd.



$C_{27}H_{32}O_{16}$

Zielonawożółty, drobnokrystaliczny proszek bez smaku. Rozpuszcza się słabo w wodzie (1 : 8000), lepiej w wodzie gorącej (1 : 200). Rozpuszcza się w spirytusie, izopropanolu, metanolu, pirydynie. Nie rozpuszcza się w chloroformie, eterze, benzenie. Temp. topn. 195 — 197°.

Rutynę otrzymuje się obecnie z kwitnącej gryki. Działanie jej występuje wyraźnie w obecności witaminy C, przy niedoborze tej witaminy w ustroju efekt terapeutyczny rutyny obniża się. Z tego względu stosuje się zawsze razem z witaminą C. Podaje się ją w dawce 20 do 30 mg łącznie z 50 do 100 mg witaminy C, trzy do czterech razy dziennie.

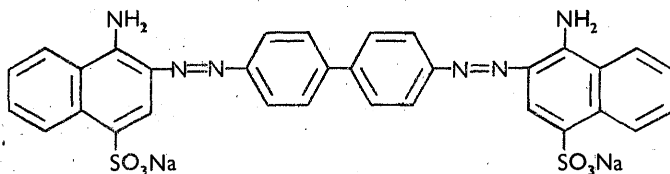
Glikozyd ten wprowadzono do lecznictwa w r. 1944.

6. BARWNIKI I INNE

Do leków przyspieszających krzepnięcie krwi należą również:

CZERWIEŃ KONGO — *CONGOROT*

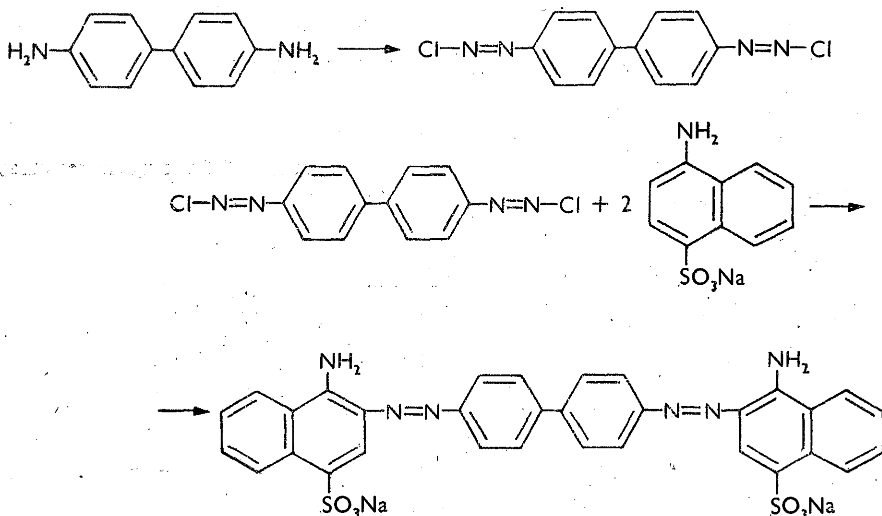
Kongorot: *Congo rubrum.* Sól dwusodowa 4,4'-bis-(1-amino-4-sulfo-2-naftalenoazo)-dwufenylu.




$C_{32}H_{22}O_6N_6Na_2S_2$

Ciemnoczerwony lub czerwonobrunatny proszek bez zapachu. W wodzie rozpuszcza się w stosunku 1 : 30, słabo rozpuszcza się w alkoholu.

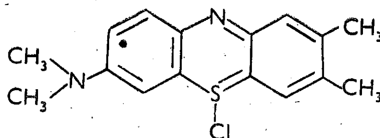
Czerwień Kongo otrzymuje się z benzydyny, którą po dwuazowaniu sprzęga się z kwasem naftionowym w obecności octanu sodowego:



Związek ten podnosi poziom protrombiny we krwi i z tego powodu stosowany bywa jako środek przeciwkrwotoczny. Ma on również znaczenie jako lek diagnostyczny. Jest także odczynnikiem: barwi się od kwasów mineralnych na niebiesko.

CHLOREK TOLONIUM

Chlorek blutenu. Błękit toluidynowy O. Chlorek 3-amino-7-dwumetyloamino-2-metylofenotiazyny.




$C_{15}H_{16}N_3SCl$

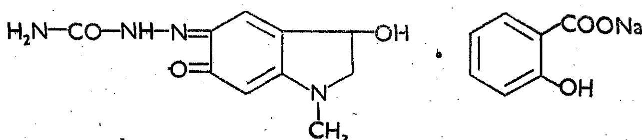
Zielony, krystaliczny proszek o brązowym połysku. Rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w alkoholu.

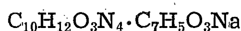
Związek ten *in vitro* wywiera działanie przeciwheparynowe. *In vivo* podany w małej dawce powoduje sprowadzenie do normalnego poziomu krzepnięcie krwi, zawierającej nadmiar heparyny.

Podaje się go doustnie, zazwyczaj w dawce 0,2 do 0,3 g dziennie.

SALICYLAN KARBAZOCHROMU

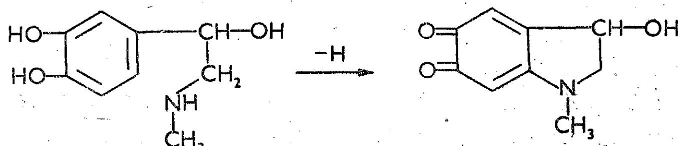
Adrenoxyl. Adrenosen Salicylate.




$C_{10}H_{12}O_3N_4 \cdot C_7H_5O_3Na$

Pomarańczowoczerwony delikatny proszek bez zapachu o słodkawo-kwaśnym smaku. Rozpuszcza się w wodzie, przy czym 13% wodny roztwór jest prawie obojętny, wykazuje pH w granicach 6,7 do 7,3. Rozpuszcza się również w alkoholu.

Jest to kompleks, powstały przez połączenie salicylanu sodowego z jednosemikarbazonem adrenochromu. Adrenochrom jest pochodną, powstałą przez utlenienie adrenaliny tlenem powietrza lub za pomocą czynników utleniających. Adrenalina przechodzi wówczas w pochodną chinonową o czerwonym zabarwieniu. W procesie tym następuje cyklizacja łańcucha bocznego:

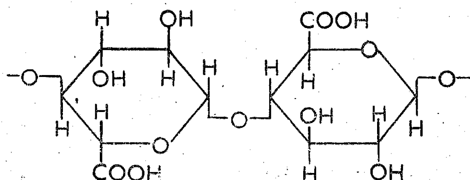


Jednosemikarbazon powstałego związku połączony z salicylanem sodowym daje salicylan karbazochromu o właściwościach hemostatycznych.

Podaje się go doustnie lub domięśniowo. Dawka doustna dla dorosłych wynosi 1 do 5 mg 4 razy dziennie. Zastrzyki są bolesne, tą drogą podaje się 5 mg co 2 lub 4 godziny.

OKSYCELULOZA

Oxycel. Hemo-pak. Kwas celulozowy.



Prawie biała wata lub gaza o kwaśnym smaku i słabym zapachu. Nie rozpuszcza się w wodzie i kwasach. Rozpuszcza się w alkaliach.

Otrzymuje się ją przez działanie dwutlenkiem azotu na watę chirurgiczną lub gazę. W działaniu tym około 50% materiału zachowuje swoją strukturę gazy, jeśli jest przechowywana na sucho. Przy zetknięciu się z raną staje się lepką i kleistą. Stosuje się ją na rany.

B. LEKI HAMUJĄCE KRZEPLIWOŚĆ KRWI

Tego rodzaju leki stosowane są np. w leczeniu zakrzepów i zatorów (embolii), z tego też względu nazywa się je często lekami przeciwzakrzepowymi — *antithrombotica.*

Zakrzep powstaje na skutek tworzenia się skrzepu wewnątrz naczyń krwionośnych. Zakrzep ten może powiększać się aż do zablokowania całego odcinka naczyń. Jeżeli pewna część tego zakrzepu zostanie porwana przez krew, wówczas zablokuje ona odpowiednio duże naczynie i prowadzi do embolii. Zależnie od znaczenia zablokowanego naczynia zator może prowadzić do zejścia śmiertelnego.

Do bezpośrednich przyczyn powstawania zakrzepu zalicza się następujące czynniki:

1) zmiany ścianek naczyń na skutek uszkodzenia przeważnie natury zapalnej (np. zapalenie żył = *phlebitis),*
2) zwolnienie krążenia krwi,
3) zwiększenie ilości krążących trombocytów,
4) zmiany w mechanizmie krzepnięcia krwi.

Zmiany ścianek naczyń krwionośnych można leczyć za pomocą środków o działaniu przeciwzapalnym *(antiphlogistica),* hydrokortyzonem, butazolidyną, jak również lekami przeciwhistaminowymi.

Tendencję krwi do tworzenia zakrzepów można zmniejszyć przez zastosowanie środków chemicznych — leków hamujących krzepliwość krwi. Leki te można podzielić na:

1) grupę heparyny,
2) leki zawierające pierwiastki ziem rzadkich,
3) dwukumarol i jego pochodne,
4) wytrącające jony wapniowe we krwi.

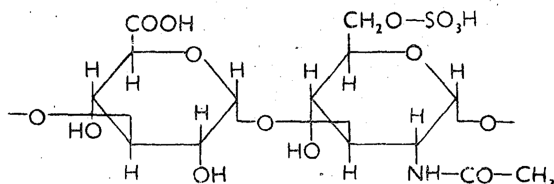
1. GRUPA HEPARYNY

Przedstawicielem tej grupy jest:

HEPARYNA — *HEPARINUM*

Heparin sodium. Heparinum solubile. Liquaemin sodium.

Związek ten wykryty został w 1928 r. przez Howella w wątrobie. Pod względem chemicznym należy do wielocukrowców, jest mianowicie estrem mukoityno-wielosiarkowym o wzorze:



Biały lub lekko zabarwiony bezpostaciowy proszek bez zapachu lub prawie bez zapachu. Jest higroskopijny, rozpuszcza się w wodzie. 1% wodny roztwór jest prawie obojętny, jego pH wynosi 6 do 7,5. Ciężar cząsteczkowy heparyny wynosi od 15 000 do 20 000, a więc x = 40 do 50.

Jest to właściwy fizjologiczny czynnik hamujący krzepliwość krwi. Występuje w komórkach tucznych płuc, wątroby i innych tkanek. Działanie heparyny polega na unieczynnianiu aktywnej plazmatromboplastyny oraz na hamowaniu tworzenia się trombiny. Do czynności swej heparyna wymaga obecności czynnika KO, którym jest plazma-proteina, powstała prawdopodobnie z frakcji alfa-globuliny. Powstały kompleks czynnika KO i heparyny neutralizuje trombinę tak szybko, że krzepnięcie zostaje energicznie i natychmiast zatrzymane. Jednakże heparyna działa tylko wtedy, jeżeli podana zostanie drogą pozajelitową — parenteralnie. Podana *per os* nie działa. Czas działania jej jest krótki i wynosi kilka godzin, dlatego należy często podawać ją 3 do 4 razy dziennie. Podana dożylnie szybko wywiera swoje działanie, które może być też szybko usunięte przez dożylne podanie siarczanu protaminy.

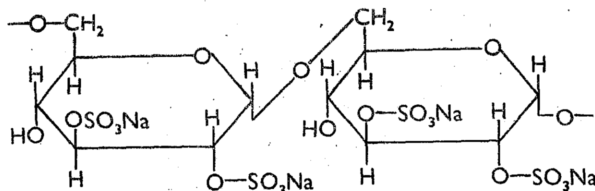
Heparynę stosuje się zwłaszcza w przypadkach konieczności przeprowadzenia szybkiego leczenia np. w już istniejących zatorach.

Siłę działania heparyny mierzy się w jednostkach międzynarodowych. Za jednostkę przyjmuje się 7,8 mikrograma międzynarodowego preparatu wzorcowego.

Do grupy heparyny należą również:

SIARCZAN DEKSTRANU — *DEXTRAN SULPHATE*

Dextrarine. Sól sodowa estrów siarkowych dekstranu.



Biały lub kremowy proszek lekko higroskopijny.

Siarczan dekstranu otrzymuje się z dekstranu, który poddaje się częściowej hydrolizie do osiągnięcia lepkości 0,02 do 0,03 i do usunięcia przez frakcjonowane wytrącanie acetonem powyżej 10% ciężaru cząsteczkowego. Otrzymany dekstran suszy się, proszkuje, sulfonuje kwasem chlorosulfonowym w pirydynie, a otrzymany siarczan izoluje w postaci soli sodowej.

Czynność preparatu ustala się w jednostkach międzynarodowych, przy czym za jednostkę przyjęto 0,04 mg preparatu wzorcowego.

Siarczan dekstranu działa kilkakrotnie (7 razy) słabiej niż heparyna. Jednakże jego działanie trwa dłużej. Krwawienia występujące na skutek przedawkowania usuwa się za pomocą siarczanu protaminy.

Działanie siarczanu dekstranu zależy w dużym stopniu od wielkości jego cząsteczki. Optymalne działanie występuje przy ciężarze około 7000. Dawka wprowadzona do ustroju waha się w granicach od 5000 do 15 000 jednostek.

Podobne działanie mają:

PARITOL

Ester wielosiarkowy kwasu polianhydromannuronowego.

Preparat ten otrzymany został w r. 1946 działaniem kwasu siarkowego na kwas alginowy.

Mechanizm działania paritolu jest podobny do mechanizmu działania heparyny. W roztworze wodnym podaje się go dożylnie. Działanie paritolu jest wprawdzie słabsze od heparyny, lecz czas trwania jego działania jest około 4 razy dłuższy.

TREBURON

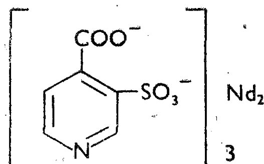
Sól sodowa metyloglikozydu estru metylowego sulfonowanego kwasu poligalakturonowego.

2. LEKI ZAWIERAJĄCE PIERWIASTKI ZIEM RZADKICH

Właściwości antykoagulacyjne u pierwiastków ziem rzadkich wykryto w latach 1928—1931. Sole tych metali, zwłaszcza neodymu, z kwasami mineralnymi działają hamująco na procesy krzepnięcia krwi, są jednak zbyt toksyczne i dlatego nie znalazły zastosowania. Organiczne pochodne neodymu znalazły zastosowanie w lecznictwie jako *anticoagulantia*. Do pochodnych tego typu należy:

THROMBODYM

Sól neodymowa kwasu 3-sulfoizonikotynowego.



Działanie tego leku następuje po upływie 0,5 do 2 godzin. Inaktywuje on protrombinę w cyrkulującej krwi. Normalizacja poziomu protrombiny następuje dopiero wtedy, kiedy wątroba wytworzy wystarczający zasób protrombiny, do czego potrzeba 8 do 12 godzin.

Lek ten nie ulega kumulacji i wskutek tego nie wymaga kontroli poziomu protrombiny we krwi. Antagonistą jego są witaminy K.

3. ANTYWITAMINY K

Znaczenie witaminy K w procesie krzepnięcia krwi polega na tym, że bierze ona udział w syntezie protrombiny odbywającej się w wątrobie. Zmiana w budowie cząsteczki witaminy K prowadzi do związków o przeciwnym działaniu, do antywitamin K.

Wykrycie tej grupy leków, hamujących krzepnięcie krwi, wiąże się ze znanym od dawna zjawiskiem, że spleśniały nostrzyk podawany zwierzętom jako pasza, powoduje powstawanie krwotoków. Przyczyna tego zjawiska została wyjaśniona w r. 1941 przez Linka, który wykazał, że zmniejszenie krzepliwości krwi uwarunkowane jest występującymi w gnijącej paszy, koniczynie pochodnymi kumaryny. Spostrzeżenie to doprowadziło do wprowadzenia w r. 1944 przez Linka dwukumarolu, jako leku przeciwkoagulacyjnego. Dwukumarol otrzymany został w r. 1903 przez Anschütza.

Podobne właściwości wykryte zostały również u pochodnych indandionu.

Mechanizm działania tej grupy leków polega na hamowaniu tworzenia się protrombiny, której synteza przebiega w wątrobie w obecności wita-

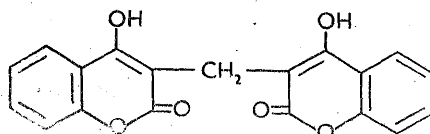
miny K. Pochodne dwukumarolu oraz indandionu, związki o nieco zbliżonej budowie do witaminy K, działają jako antymetabolity, blokując zużytkowanie witaminy K w wątrobie.

Do grupy antywitamin K należą pochodne kumaryny oraz pochodne indandionu.

Do pochodnych kumaryny należą:

DWUKUMAROL — *DICUMAROLUM*

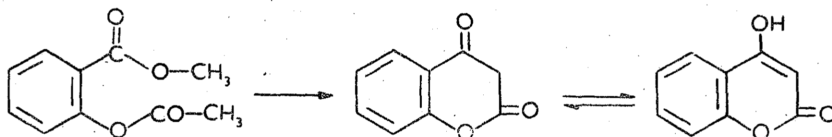
Bis-hydroksykumaryna. Trombosan. 3,3'-Metyleno-bis-(-hydroksykumaryna). (FP III).



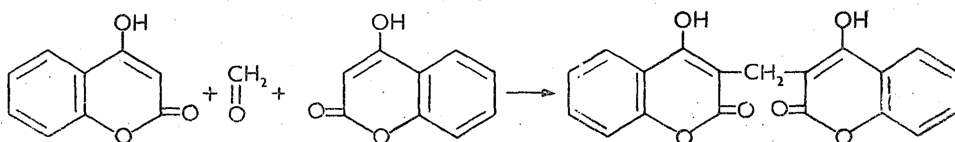
$C_{19}H_{12}O_6$

Biały lub lekkokremowy mikrokrystaliczny proszek o słabym zapachu, i przyjemnym lekko gorzkim smaku. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie i spirytusie 95°. Rozpuszcza się w pirydynie. Trudno rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Temp. topn. 285—293°.

Otrzymuje się go z estru metylowego kwasu acetylosalicylowego, który w obecności sodu metalicznego i w roztworze w toluenie ulega wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, wytwarzając 4-hydroksykumarynę:



Otrzymana 4-hydroksykumaryna kondensowana z aldehydem mrówkowym daje dwukumarol:



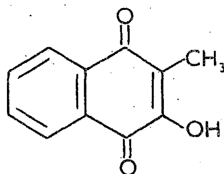
Dwukumarol hamuje tworzenie się protrombiny w wątrobie, działa więc antagonistycznie do witaminy K, zmniejszając krzepliwość krwi.

Do lecznictwa wprowadzony został w r. 1941. Stosuje się go w przypadkach zakrzepu krwi jako *anticoagulans*. Podaje się go najpierw w dawce 300 mg, następnego dnia 200 mg, trzeciego — 100 lub 200 mg. W następne dni podaje się po 50 do 100 mg dziennie w kilku dawkach.

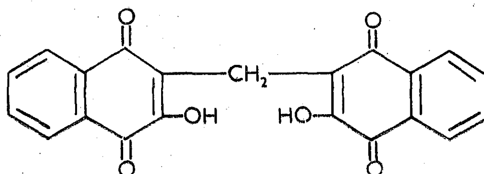
Dwukumarol z ustroju wydalany jest powoli, a więc ulega kumulacji. Wskutek silnej kumulacji istnieje niebezpieczeństwo powodowania krwa-

wienia. Stosowanie dwukumarolu wymaga zatem stałej kontroli poziomu protrombiny we krwi. Przedawkowanie można zwalczać za pomocą witamin C i K.

Podobieństwo chemiczne dwukumarolu do witaminy K oraz jego odwrotne działanie biologiczne spowodowały dalsze badania nad poszukiwaniem związków antykoagulacyjnych. Z pałeczki gruźlicy wyodrębniono 2-metylo-3-hydroksy-1,4-naftochinon, ciało o działaniu witaminy K, nazwane FTIOKOL:



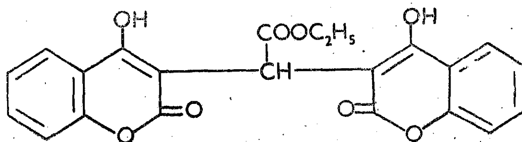
Jeżeli cząsteczkę ftiokolu podwoimy za pomocą mostka metylenowego —CH_2—, wówczas otrzymany dwuftiokol: 2,2'-metyleno-bis-(3-hydroksynaftochinon) będzie miał znaczenie antymetabolitu, a więc będzie miał właściwości antykoagulacyjne:



Poszukiwanie preparatu mniej kumulującego się od dwukumarolu doprowadziło do otrzymania przez Rosicky'ego w r. 1944 dalszej pochodnej, wprowadzonej do lecznictwa jako:

PELENTAN

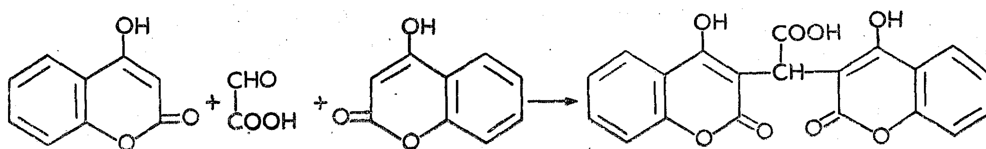
Biskumooctan etylowy. Tromexan. Ester etylowy 3,3'-karboksymetyleno-bis-(4-hydroksykumaryny).



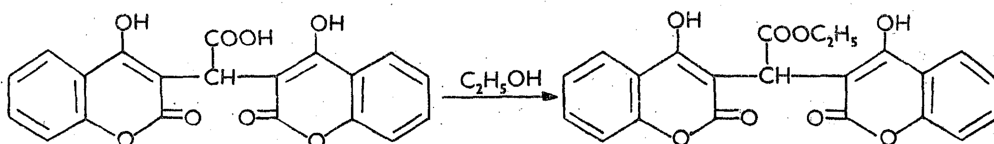
$C_{22}H_{16}O_8$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, smaku gorzkiego. Nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w alkoholu. Temp. topn. 177 — 182°.

Otrzymuje się go przez kondensację 4-hydroksykumaryny z kwasem glioksalowym:



Powstały kwas bis-(4-hydroksykumarynylo)-octowy, czyli kwas pelentanowy, estryfikuje się alkoholem etylowym:

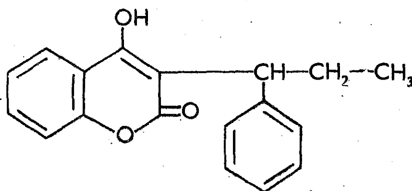


Pelentan ma podobne działanie do dwukumarolu. Ulega on jednak szybciej resorpcji, a zatem jego działanie występuje szybciej. Działanie jego jest jednak słabsze, lecz w mniejszym stopniu ulega kumulacji. Wymaga to również kontroli poziomu protrombiny we krwi.

Podaje się go doustnie w dawce 1,5 g jednorazowo lub rozłożonych na 24 godziny. Później podaje się go w dawce 0,6 do 0,9 g dziennie.

MARCOUMAR

Mecumine. Phenprocoumarol. 3-(1'-fenylopropylo)-4-hydroksykumaryna.

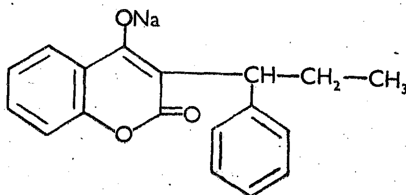


$C_{18}H_{16}O_3$

Związek ten różni się od dwukumarolu tym, że zawiera w swojej cząsteczce tylko jedną grupę hydroksykumarynową. Odznacza się on 10 do 25 razy silniejszym i dłużej trwającym działaniem od dwukumarolu. Podaje się go doustnie w dawce przeciętnej 21 mg pierwszego dnia, 9 mg drugiego oraz w następnych dniach dawkę podtrzymującą 3 mg. Nie może być podawany dożylnie.

WARFARIN

Coumadin. Sól sodowa 3-(α-acetonylobenzylo)-4-hydroksykumaryna.



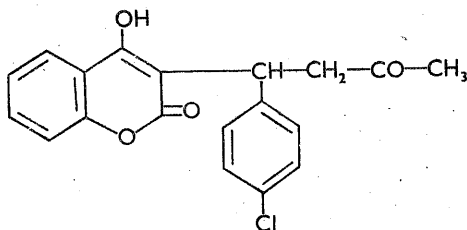
$C_{19}H_{15}O_4Na$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu o słabym gorzkim smaku. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie i w alkoholu. 1% wodny roztwór wykazuje pH 7,2 do 8,3.

Podaje się go drogą doustną albo dożylną. Dawką początkową przy doustnym stosowaniu jest 75 do 100 mg dziennie. Dawka podtrzymująca 6 do 12 mg. Działanie warfaryny jest szybsze aniżeli dwukumarolu. Przedawkowanie usuwa się podawaniem witaminy K.

CUMACHLOR

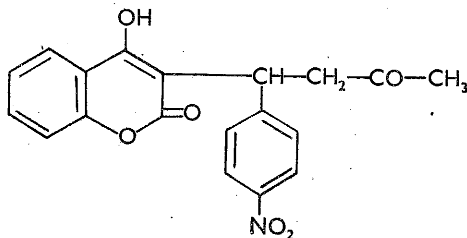
Tomorin. 3-(α-Acetonylo-p-chlorobenzylo)-4-hydroksykumaryna.



$C_{19}H_{15}O_4Cl$

SINTROM

Acenocoumarin. 3-(α-Acetonylo-p-nitrofenylo)-4-hydroksykumaryna.



$C_{19}H_{15}O_4N$

Krystaliczny proszek prawie bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie i w rozpuszczalnikach organicznych. Z alkaliami tworzy rozpuszczalne w wodzie sole. Temp. topn. 191 — 192°.

Związek ten wydalany jest szybko i w postaci prawie nie zmienionej, jest zatem mało toksyczny i nie kumuluje się w ustroju. Stosuje się go doustnie w dawce maksymalnej 20 do 28 mg dziennie pierwszego dnia, 16 do 24 mg dziennie drugiego dnia. Dawki tej nie należy przekraczać. Zazwyczaj podaje się go w dawkach 12 do 16 mg pierwszego dnia i 4 do 12 mg drugiego dnia.

Wszystkie te pochodne wykazują bardzo silne działanie przeciwkoagulacyjne. Zmiana w budowie cząsteczki wpływa tu wyraźnie na właściwości farmakodynamiczne: wprowadzenie grupy nitrowej do pierścienia powoduje zmniejszenie czasu działania. Wszystkie pochodne z wyjątkiem

sintromu mają działanie długotrwałe. Właściwości kumulowania się zmieniają się w następujący sposób: bardzo silnie kumuluje się Cumachlor, słabo Warfarin, bardzo słabo Marcoumar, nie kumuluje się Sintrom.

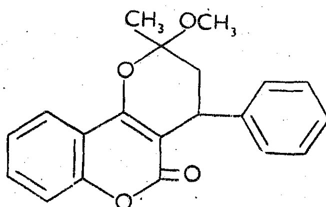
Siłę działania niektórych preparatów tego szeregu przedstawia następujące zestawienie, wyrażające dawkę potrzebną do wywołania tego samego efektu, niskiego poziomu protrombiny we krwi:

1200 mg pelentanu
300 mg dwukumarolu
21 mg markumaru
20 mg sintromu

Do tej grupy leków przeciwkoagulacyjnych należy również:

KUMOPYRAN

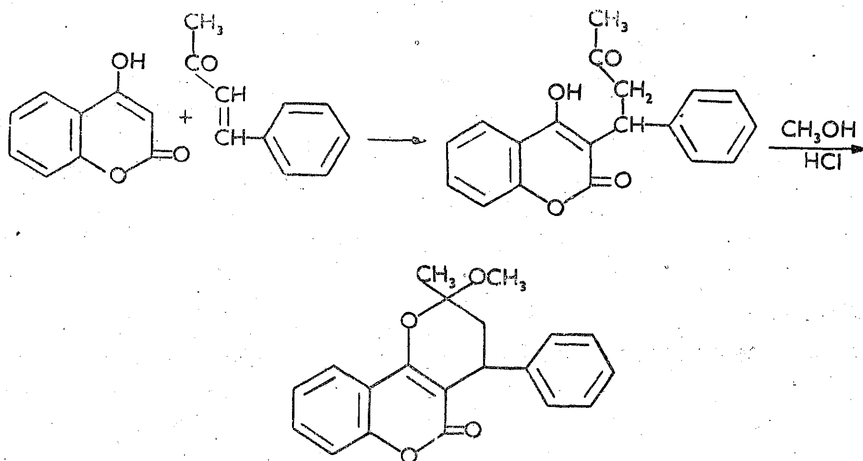
Cyklokumarol. 2-Metylo-2-metoksy-4-fenylopiranobenzopiran-5-on.



$C_{20}H_{18}O_4$

Biały, krystaliczny proszek o słabym zapachu. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w alkoholu, łatwo w acetonie. Temp. topn. 164—168°.

Otrzymuje się go przez kondensację 4-hydroksykumaryny z benzaloacetonem. Na otrzymany produkt działa się następnie alkoholem metylowym w obecności chlorowodoru:



Jest to lek przeciwkoagulacyjny dwu- lub trzykrotnie silniejszy w działaniu od dwukumarolu przy tej samej toksyczności. Właściwości kumulowania się kumopiranu są słabe, a czas trwania działania długi.

Podaje się go doustnie w dawce 0,1 do 0,2 g.

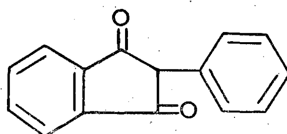
POCHODNE INDANDIONU

Niektóre pochodne indandionu odznaczają się podobnym działaniem antykoagulacyjnym do dwukumarolu i znalazły zastosowanie w lecznictwie jako *anticoagulantia*. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu tworzenia się protrombiny w wątrobie. W przypadku pochodnych indandionu witamina K nie ma wpływu na obniżony poziom protrombiny wywołany przez te pochodne. Jednakże większe dawki witaminy K mają wpływ antagonistyczny.

Do stosowanych w lecznictwie pochodnych indandionu należą:

PHENINDION

Danilone. Dindevan. Eridone. Hedulin. 2-Fenylo-1,3-indandion.



$C_{15}H_{10}O_2$

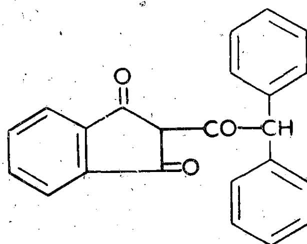
Żółta, krystaliczna substancja, praktycznie bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu.

Jest to syntetyczny *anticoagulans* o działaniu podobnym do pochodnych kumaryny. Siłą działania zbliżony jest do dwukumarolu, przy czym jego działanie jest krótkotrwałe i nie kumuluje się. Po 24 — 42 godzinach od chwili przerwania podawania zawartość protrombiny we krwi wraca do normy.

Podaje się go doustnie w dawce początkowej 200 do 300 mg, dawka podtrzymująca wynosi 50 do 100 mg.

DIPHENADION

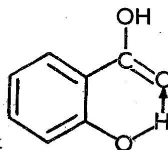
Dipaxin. 1-Dwufenyloacetyloindan-1,3-dion.



$C_{23}H_{16}O_3$

Związek ten wywiera działanie 10-krotnie silniejsze od dwukumarolu. Podaje się go doustnie początkowo w dawce 20 do 30 mg, a następnie 10 do 15 mg, jako dawkę podtrzymującą.

Słabe działanie antykoagulacyjne wykazuje kwas salicylowy. Na skutek swego podobieństwa w budowie chemicznej do kumaryny wywołuje on krwawienia. Działanie to znoszone jest przez witaminę K, jak i przy wszystkich lekach przeciwkoagulacyjnych. Z tego względu kwas salicylowy można również zaliczyć do antagonistów witaminy K:

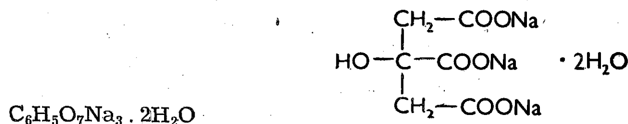


4. LEKI WYTRĄCAJĄCE JONY WAPNIOWE

Do leków antykoagulacyjnych należy zaliczyć również związki wytrącające jony wapniowe z krwi. Do takich leków należą:

CYTRYNIAN SODOWY — *NATRIUM CITRICUM*

Natrii citras. Natrium citricum tribasicum. (FP III).



$C_6H_5O_7Na_3 . 2H_2O$

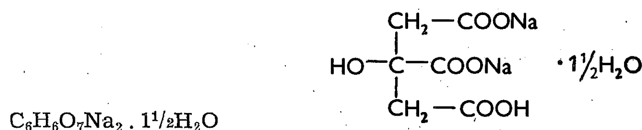
Bezbarwne kryształy lub biały krystaliczny proszek bez zapachu, o orzeźwiającym, słonym smaku. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, nie rozpuszcza się w spirytusie 95°.

Otrzymuje się go przez całkowite zobojętnienie kwasu cytrynowego kwaśnym węglanem sodowym.

Sól ta stosowana jest jako *anticoagulans in vitro*. Działanie cytrynianu sodowego polega na tym, że z jonami wapniowymi daje on niejonizujący się cytrynian wapniowy. Wprowadzony do krwi powoduje wytrącenie się jonów wapniowych, a przez to następuje zahamowanie krzepnięcia krwi. Z tego powodu cytrynian sodowy stosowany jest w próbie oznaczania opadu krwi (odczyn Biernackiego).

CYTRYNIAN DWUSODOWY

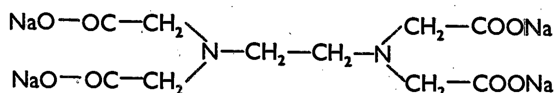
Kwaśny cytrynian sodowy.

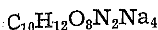


$C_6H_6O_7Na_2 . 1^1/_2H_2O$

Jest to *anticoagulans* stosowany głównie w roztworze z dekstrozą dla zapobiegania krzepnięcia krwi przeznaczonej do transfuzji. Sól ta ma przewagę nad cytrynianem sodowym z tego względu, że ma charakter kwaśny i wskutek tego udziela roztworowi dekstrozy odczynu kwaśnego, co pozwala sterylizować przez ogrzewanie w autoklawie, ponieważ tylko w małym stopniu następuje karmelizacja.

SOL SODOWA KWASU ETYLENODWUAMINOCZTEROOCTOWEGO





Związek ten stosowany bywa jako *anticoagulans* zamiast cytrynianu sodowego do konserwowania krwi świeżej oraz przy transfuzjach. Mechanizm działania tego związku polega na kompleksonowym wiązaniu jonów wapniowych.

VIII. SUBSTANCJE ZASTĘPUJĄCE OSOCZE KRWI

Przy silnym zmniejszeniu się ilości krwi krążącej, np. na skutek zranienia, może wystąpić wstrząs, który skutecznie można zwalczać przez uzupełnienie krążenia pełną krwią, osoczem krwi lub środkami zastępującymi je. Krew tej samej grupy lub osocze jeszcze dziś uważane są za najlepsze środki do skutecznego i możliwie fizjologicznego leczenia wstrząsu. Jednak krew ludzka jest wciąż jeszcze środkiem stosunkowo trudno dostępnym i dlatego powstało zagadnienie środków zastępujących ją. Pomyślano to jako pierwszą pomoc szczególnie w przypadkach katastrof, kiedy w krótkim czasie konieczna jest bardzo duża ilość płynów infuzyjnych. W stosunku do konserwowanej krwi i jej osocza mają one tę przewagę, że mogą być przechowywane dowolnie długo oraz że przy stosowaniu ich nie istnieje niebezpieczeństwo przenoszenia chorób.

Środki zastępujące osocze są na ogół koloidowymi roztworami ciał wysokocząsteczkowych, mniej lub więcej obcych dla ustroju. Roztwory te w ogóle zastępują tylko jedną jedyną z licznych wartościowych właściwości krwi, mianowicie wywierają one te same koloidowo-osmotyczne działanie co i osocze, to znaczy wiążą one wodę i uniemożliwiają przechodzenie płynu krwi przez naczynia i wydalanie jego przez nerki. Koloidy nadające się jako środki zastępujące osocze powinny mieć ciężar cząsteczkowy tego samego rzędu co i albumina krwi (około 70 000). Ciała o wyższym ciężarze cząsteczkowym, ponad 100 000 odkładają się w narządach, niższe — o ciężarze poniżej 20 000 zostają zbyt szybko wydalane. Opty-

malny czas pozostawania obcych dla ustroju ciał we krwi powinien wynosić około tygodnia, w tym czasie utracone białko krwi zostaje w większości regenerowane.

Obok właściwości koloidowo-osmotycznych postawiono inne wymagania w stosunku do środków zastępujących plazmę. Do właściwości tych należą:

1. Lepkość roztworów koloidowych. Nie może ona zbyt odbiegać od lepkości osocza.

2. Roztwory takie powinny się nadawać do sterylizacji i nie powinny ulegać zmianom przy dłuższym przechowywaniu bez oziębiania.

3. Skład preparatu powinien być zawsze ten sam w stosunku do ciężaru cząsteczkowego.

4. Roztwór zastępujący plazmę krwi nie może być toksyczny, nie może wywoływać gorączki, ani jakichkolwiek serologicznych reakcji, nawet przy kilkakrotnym stosowaniu (anafilaksja). Nie powinien on również zwiększać szybkości opadania czerwonych krwinek.

5. Ciała wysokocząsteczkowe, zastępujące plazmę krwi, nie mogą wywoływać żadnych zmian w tkankach i nie mogą odkładać się w tkankach na dłuższy czas.

6. Nie mogą one mieć właściwości moczopędnych.

Do dziś nie mamy żadnego środka zastępującego osocze krwi, który by całkowicie spełniał te wymagania. Istnieje jednak w handlu pewna liczba preparatów, które mogą być stosowane przy zwalczaniu wstrząsu.

Do stosowanych dziś środków zastępujących osocze krwi, należą:

1. Sole,
2. Białka zwierzęce,
3. Węglowodory polimeryzowane,
4. Plastyki.

1. ROZTWORY SOLI

Fizjologiczne roztwory soli mniej się nadają do zwalczania wstrząsów, ponieważ nie mają one właściwości koloidowo-osmotycznych. W ostatnim czasie do zwolnienia szybkości uchodzenia płynu z krwi do tkanek po infuzji roztworów soli zaproponowano dodawanie tak zwanego środka uszczelniającego naczynia. Takim preparatem uszczelniającym naczynia jest rutyna.

2. BIAŁKA ZWIERZĘCE

Tu należy żelatyna i jej przetwory:

ŻELATYNA — *GELATINUM*

Żelatyna do wstrzykiwań. Injectio Gelatinae.

Jest to rozpuszczalny denaturowany kolagen zwierzęcy. Do zwalczania wstrząsów wprowadzona została podczas pierwszej wojny światowej przez Hogana w 1915 roku. Żelatyna spotykana jest w wielu rodzajach, zależnie od źródła, z jakiego została otrzymana oraz od metody jej otrzymywania. Przeciętnie ciężar cząsteczkowy żelatyny leczniczej wynosi od 33 000 do 37 000, a temperatura zestalania 27 do 30°. Niedogodną stroną żelatyny jest jej temperatura zestalania: w temperaturze pokojowej tworzy ona galaretę. Roztwory jej wskutek tego muszą być podgrzewane do infuzji.

OKSYPOLIŻELATYNA — *OXYPOLYGELATIN*

Wprowadzona w 1951 roku przez Campbella. Jest to żelatyna chemicznie zmieniona. Otrzymuje się ją przez kondensację żelatyny z glioksalem w temp. 90°, a następnie utlenianie nadtlenkiem wodoru. Ta postać żelatyny ma ciężar cząsteczkowy w granicach 24 000 do 35 000, a temperaturę zestalania 10 do 13° (w roztworze 6%), ma więc ona niższą temperaturę zestalania od żelatyny normalnej. W doświadczeniach na ludziach wykazuje ona występowanie reakcji alergicznych jak pokrzywka, *pruritus*. Oksypolizelatyna znajduje się jeszcze w stadium badania.

ŻELATYNA PŁYNNA ZMIENIONA

Żelatyna poddana działaniu amin aromatycznych daje „płynną" żelatynę, pozostającą płynną w temp. 4° w roztworze 6%. Ciśnienie osmotyczne 3% roztworu takiej żelatyny jest takie samo jak i 6% roztworu żelatyny.

3. WĘGLOWODANY POLIMERYZOWANE

Do tej grupy substancji zastępujących osocze krwi należą:

GUMA ARABSKA — *GUMMI ARABICUM*

Acacia.

Jest to pierwsza substancja o wysokim ciężarze cząsteczkowym zbadana i zastosowana jako namiastka osocza. Doświadczalnie zbadał ją w roku 1894 Czery, a w roku 1906 Morawitz, stwierdził, że może ona zastąpić utratę krwi u psa. Szerokie zastosowanie znalazła ona w czasie pierwszej wojny światowej w r. 1917 przez Baylissa. Jest to polisacharyd podobny strukturalnie do dekstranu, glikozy, glikogenu, skrobi i celulozy. Zhy-

drolizowana daje pentozy i heksozy. 6% roztwór gumy arabskiej może utrzymać objętość osocza podczas wstrząsu, jednak jej dłuższe podawanie może spowodować wystąpienie reakcji antygenowych. Ogranicza to jej stosowanie.

PEKTYNY

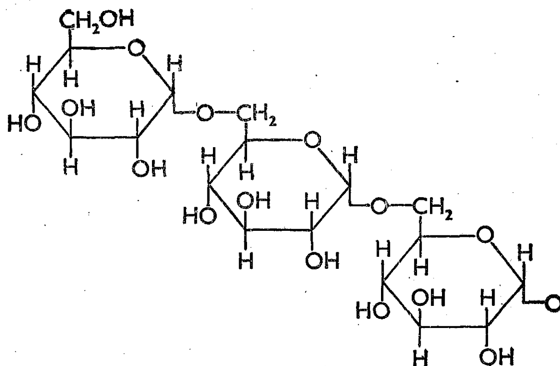
Pektyny są polisacharydami, składającymi się głównie z kwasu galakturonowego estryfikowanego alkoholem metylowym. Pektyny występujące naturalnie mają ciężar cząsteczkowy od 100 000 do 250 000. Poddane jednak ciśnieniu w autoklawie cząsteczki ulegają rozbiciu do ciężaru 40 000 do 60 000 i nadają się wówczas do dożylnego wprowadzenia jako substancje zastępujące osocze krwi.

Stosowane są roztwory 0,75 do 1,5%. Jednakże zastosowanie ich ograniczają trudności przygotowywania preparatów wzorcowych.

DEXTRAN

Macrose. Expandex. Gentran. Plavolex.

Jest to wysokocząsteczkowy polimer glikozy. Cząsteczki glikozy w dekstranie związane są z sobą inaczej aniżeli w skrobi, celulozie lub glikogenie: wiązanie tutaj następuje poprzez węgle 1—6, w skrobi poprzez 1—4.



Biały lub lekkożółtawy bezpostaciowy proszek bez zapachu i smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie. Proszek jest trwały w temperaturze pokojowej.

Dekstran otrzymuje się z cukru trzcinowego na podstawie syntezy mikrobiologicznej za pomocą *Leuconostoc mesenteroides*. Otrzymany dekstran surowy ma bardzo szeroki zakres ciężarów cząsteczkowych, sięgający powyżej 1 000 000. Do celów infuzyjnych powinien on być odbudowany do ciężaru cząsteczkowego poniżej 100 000. Proces przeróbki dekstranu surowego przebiega w następujących etapach:

Dekstran surowy o ciężarze powyżej 1 000 000 poddaje się:

a) częściowej odbudowie za pomocą kwasu,

b) frakcjonowaniu przez wielokrotne wytrącanie z wodnych roztworów za pomocą metanolu w celu oddzielenia części niskocząsteczkowych i bardzo wysokocząsteczkowych,

c) usunięcie soli nieorganicznych za pomocą dializy lub wymienników jonowych,

d) suszenie wytryskowe.

W ten sposób otrzymuje się dekstran — substancję.

Roztwór infuzyjny otrzymuje się przez rozpuszczenie 6% dekstranu w wodzie pozbawionej pirogenów oraz dodanie 0,9% chlorku sodowego. Roztwór ten sterylizuje się przy temp. 120°.

Dekstran nadaje się dobrze do zwalczania wstrząsów. Objawy alergiczne właściwie nie występują. Reakcje uboczne, obserwowane początkowo, spowodowane były obecnością związków wysokocząsteczkowych. Czas pozostawania dekstranu we krwi wynosi 4 do 5 dni. Za pomocą dekstranu „radioaktywnego" stwierdzono, że ustrój jest w stanie go odbudować.

Podaje się go w postaci 6% izotonicznego roztworu. Wprowadza się dożylnie w dawce 500 ml z szybkością 20 do 40 ml na minutę, tak że całą ilość wprowadza się w ciągu 15 do 30 minut.

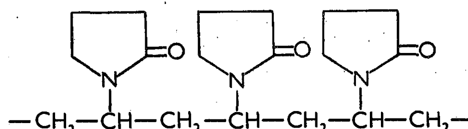
4. PLASTYKI

Z plastyków substancją zastępującą plazmę krwi jest:

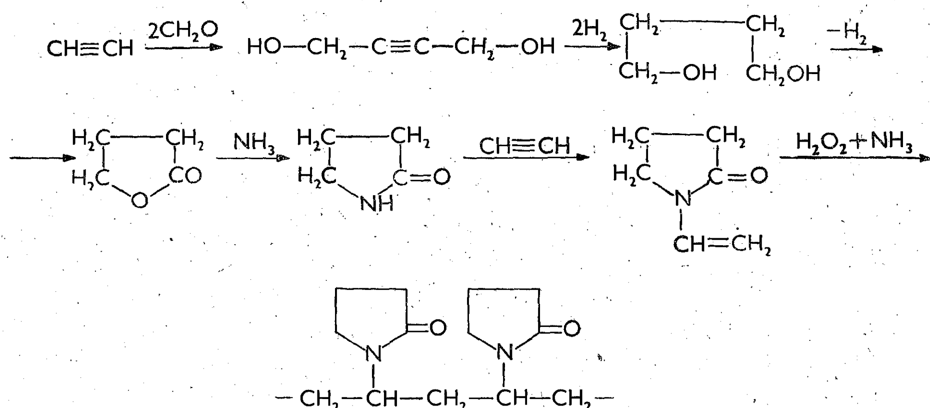
POLIWINYLOPIROLIDON

PVP. Kollidon. Periston.

Plastyki jako substancje zastępujące osocze krwi wprowadzone zostały w Niemczech podczas drugiej wojny światowej. Najlepiej do tego celu nadaje się poliwinylopirolidon, związek podobny do żywic sztucznych, otrzymany przez Reppe w r. 1943:



Związek ten otrzymuje się z acetylenu, który kondensowany z formaldehydem daje butin-1,4-diol, który redukowany przechodzi w butan-1,4-diol, a ten utleniony daje γ-butyrolakton. Pod działaniem amoniaku otrzymany butyrolakton przekształca się w pirolidon, który z acetylenem daje winylopirolidon, a następnie pod działaniem nadtlenku wodoru i amoniaku — poliwinylopirolidon o przeciętnym ciężarze cząsteczkowym 28 000:



Jest to ciało zupełnie obce dla ustroju. Z tego względu konieczne jest dokładne oczyszczenie ze wszystkich możliwych domieszek ciał wysokocząsteczkowych. Z ustroju związek ten wydalany jest przez nerki. Wydalanie jest powolne i dotyczy produktu o ciężarze do 40 000. PVP ma silne właściwości moczopędne, przy zatruciach rtęcią działa odtruwająco.

PVP ma w swej cząsteczce ugrupowanie —N—CO—, dzięki któremu ma właściwości adsorpcyjne i wskutek tego może usuwać z ustroju pewne barwniki lub toksyny związane z białkiem. Związek ten stosuje się do:

1) leczenia wstrząsu przy dużych chirurgicznych zabiegach,
2) leczenia wstrząsu po silnym wykrwawieniu,
3) usuwania obrzęków w zapaleniach nerek.

Nie powinno się go podawać przy silnie podniesionym ciśnieniu krwi. Przy bardzo dużej utracie krwi środki zastępujące osocze krwi nie wystarczają. Należy wówczas podać również krew w celu odtworzenia pozostałych funkcji krwi.

IX. LEKI KRWIOTWÓRCZE

Do leków przeciwanemicznych zaliczamy takie związki, które przyczyniają się do powstawania hemoglobiny oraz pobudzają szpik do tworzenia czerwonych ciałek krwi. Do takich środków należą związki żelaza, miedzi, kobaltu, arsenu oraz pewne witaminy.

1. ŻELAZO

Jest to metal bardzo rozpowszechniony w przyrodzie. Dowodem zawartości żelaza w całej skorupie ziemskiej może być zielona szata roślinna; wyższe rośliny nie potrafią wytworzyć chlorofilu, jeżeli brakuje im żelaza.

Wobec wielkiego rozpowszechnienia żelaza w różnych środkach żywnościowych nie powinno go zabraknąć w ustroju. Tymczasem znane są scho-

rzenia wywołane właśnie brakiem żelaza. Są to różne postacie niedokrwistości — *anaemiae*.

Z punktu widzenia klinicznego odróżnić można zasadniczo dwie postacie niedokrwistości:

1. Postać, w której zawartość hemoglobiny w poszczególnych krwinkach czerwonych jest mniejsza od prawidłowej — niedokrwistość niedobarwliwa.

2. Postać, w której zmniejszona jest liczba czerwonych ciałek krwi, przy czym poszczególne krwinki mogą zawierać hemoglobinę powyżej normy. Jest to niedokrwistość nadbarwliwa. Do tej grupy należy niedokrwistość złośliwa — *anaemia perniciosa*.

W niektórych niedokrwistościach niedobarwliwych stosowane są preparaty żelaza. Brak tego metalu w ustroju spowodowany jest tym, że nie wszystkie sole żelaza są resorbowane z przewodu pokarmowego: sole żelaza trójwartościowego nie ulegają resorpcji, sole żelaza dwuwartościowego ulegają resorpcji w 20 do 25%. Resorpcja soli żelaza dwuwartościowego może być również zahamowana, np. na skutek braku kwasu solnego w żołądku, przy zaburzeniach funkcjonowania przewodu pokarmowego, w przypadku braku witaminy C itd. Z tego należy wnioskować, że do tworzenia się hemoglobiny zużywane są tylko sole żelaza, które są wchłaniane. W bardzo szeroko prowadzonych badaniach wykazano, że z wielkiej liczby farmaceutycznych preparatów żelaza najlepiej działają najprostsze, jak np. *Ferrum pulveratum, Ferrum reductum*.

Szczególnie czynnymi farmakodynamicznie okazały się sole żelaza dwuwartościowego. Organiczne związki natomiast, w których żelazo związane jest z atomem węgla lub azotu, jak również sole żelaza trójwartościowego nie działają wcale albo ich działanie jest bardzo słabe. Zależy to prawdopodobnie od różnego zachowania się soli żelazawych i żelazowych: np. chlorek żelazawy w roztworze wodnym ma odczyn obojętny, rozpuszcza się łatwo w tłuszczach i w eterze, łatwo ulega resorpcji; podany dożylnie u zwierząt doświadczalnych wywołuje stan podobny do narkozy. Chlorek żelazowy natomiast w roztworze wodnym ma odczyn wyraźnie kwaśny, koaguluje białko (wata z chlorkiem żelazowym jako środek tamujący krwotoki — hemostatyk). Zachowuje się więc zwłaszcza w roztworze stężonym jako środek żrący i wskutek tego nie jest wchłaniany z przewodu pokarmowego. Związki żelaza trójwartościowego wykazują jednak pewne działanie w niedokrwistości, chociaż znacznie słabsze od soli dwuwartościowych. Tłumaczy się to tym, że część soli trójwartościowego żelaza w przewodzie pokarmowym ulega redukcji do soli żelaza dwuwartościowego, które następnie ulegają resorpcji.

Mechanizm działania jonów żelazawych można wyjaśnić w następujący sposób: jony żelazawe przechodzą z jelita do komórek błony śluzowej dwunastnicy i jelita cienkiego, tutaj ulegają utlenieniu do żelaza trójwartościowego, a następnie łączą się ze swoistym białkiem — apoferryną,

tworząc ferratynę, związek spełniający rolę regulatora resorpcji żelaza. Reakcja łączenia się jonów żelazowych z apoferryną jest ograniczona i zależy od pH środowiska. Ferratyna w pewnych warunkach, na przykład w obecności glutationu ulega redukcji z wytworzeniem apoferryny i jonów żelazawych, które następnie przechodzą do krwi (Granick).

Zawartość żelaza u człowieka wynosi około 5 g, przy czym około 60% tej zawartości występuje w hemoglobinie i bierze istotny udział w przenoszeniu tlenu w ustroju.

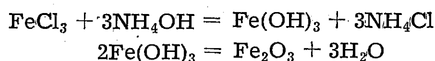
Częstym zjawiskiem w kuracji żelazem jest obstrukcja.

Do stosowanych w lecznictwie preparatów żelaza należą:

ŻELAZO ZREDUKOWANE — *FERRUM REDUCTUM*

Ferrum hydrogenio reductum. (FP III).

Szaroczarny, bezwonny, miałki, ciężki proszek, nie mający metalicznego połysku. Produkt oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 89% Fe. Otrzymuje się go przez redukcję czystego tlenku żelazowego za pomocą wodoru. Tlenek żelazowy powstaje przez działanie amoniaku na roztwór chlorku żelazowego, a następnie przez ogrzewanie otrzymanego wodorotlenku:



$$FeCl_3 + 3NH_4OH = Fe(OH)_3 + 3NH_4Cl$$
$$2Fe(OH)_3 = Fe_2O_3 + 3H_2O$$

Podaje się go doustnie w dawce 0,5 g 3 razy dziennie po jedzeniu.

ŻELAZO SPROSZKOWANE — *FERRUM PULVERATUM*

Limatura Ferri alcoholisata. (FP II).

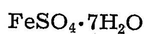
Szary, bezwonny, miałki, ciężki proszek o nieznacznym metalicznym połysku. Otrzymuje się go przez sproszkowanie czystego żelaza.

Żelazo sproszkowane ma takie samo zastosowanie jak żelazo zredukowane.

Z soli żelaza w lecznictwie stosujemy:

SIARCZAN ŻELAZAWY — *FERRUM SULFURICUM OXYDULATUM*

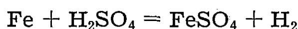
Ferri sulfas. Ferrum sulfuricum praecipitatum. Ferrosi sulfas. (FP III).



$FeSO_4 \cdot 7H_2O$

Jasny, niebieskawozielony, bezwonny, krystaliczny proszek o słonawo-ściągającym smaku. W suchym powietrzu wietrzeje, w powietrzu wilgotnym łatwo utlenia się, pokrywając się brunatnożółtą warstwą. Rozpuszcza się w 1,6 części wody, 0,3 części wody wrzącej. Nie rozpuszcza się w spirytusie. Preparat oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 98% $FeSO_4 \cdot 7H_2O$.

Otrzymuje się go działaniem rozcieńczonego kwasu siarkowego na czyste żelazo:



$$Fe + H_2SO_4 = FeSO_4 + H_2$$

Podaje się go doustnie w dawce 0,3 g 3 razy dziennie po jedzeniu.

Obok uwodnionego siarczanu żelazawego spotykamy również jego postać bezwodną:

SIARCZAN ŻELAZAWY WYSUSZONY — *FERRUM SULFURICUM OXYDULATUM SICCATUM*

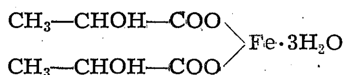
Ferrosi sulfas siccatus. Ferri sulphas exsiccatus. $FeSO_4$. (FP III).

Białawy, bezwonny proszek o słodkawościągającym smaku. Rozpuszcza się powoli w 2,2 częściach wody. Nie rozpuszcza się w spirytusie. Zawartość wysuszonego siarczanu żelazawego w preparacie powinna wynosić nie mniej niż 80%.

Oba te preparaty mają zastosowanie jako środki wzmacniające oraz ściągające.

MLECZAN ŻELAZAWY — *FERRUM LACTICUM*

Ferrosi lactas. Ferrum lacticum oxydulatum. (FP III).



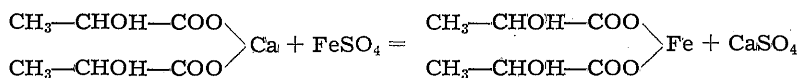
$$\left.\begin{array}{l}CH_3\text{—}CHOH\text{—}COO\\CH_3\text{—}CHOH\text{—}COO\end{array}\right\rangle Fe\cdot 3H_2O$$



$C_6H_{10}O_6Fe\cdot 3H_2O$

Zielonobiałe kawałki składające się z igiełkowatych kryształów lub zielonawobiały, krystaliczny proszek o słabym, swoistym zapachu i słodkawym smaku. Rozpuszcza się powoli w 40 częściach wody, w 12 częściach wody wrzącej. Niemal nie rozpuszcza się w spirytusie.

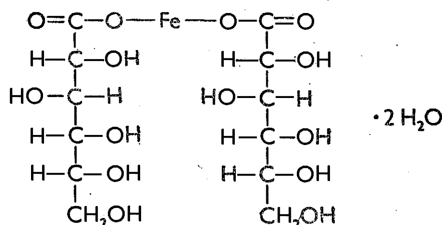
Otrzymuje się go za pomocą reakcji podwójnej wymiany pomiędzy mleczanem wapniowym a siarczanem żelazawym:

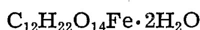


$$\left.\begin{array}{l}CH_3\text{—}CHOH\text{—}COO\\CH_3\text{—}CHOH\text{—}COO\end{array}\right\rangle Ca + FeSO_4 = \left.\begin{array}{l}CH_3\text{—}CHOH\text{—}COO\\CH_3\text{—}CHOH\text{—}COO\end{array}\right\rangle Fe + CaSO_4$$

Stosuje się go jako lek wzmacniający. Podaje się drogą doustną w dawce 0,12 do 0,6 g.

GLIKONIAN ŻELAZAWY — *FERRUM GLUCONICUM*





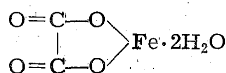
$C_{12}H_{22}O_{14}Fe\cdot 2H_2O$

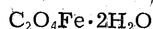
Żółtawoszary lub blado-zielonkawo-żółty miałki proszek albo granulki o słabym zapachu, przypominającym palony cukier. Smak początkowo solny, następnie słaby, żelazisty. Rozpuszcza się powoli w 8 częściach wody, znacznie szybciej w wodzie wrzącej. Prawie nie rozpuszcza się w alkoholu.

Otrzymuje się go przez zmieszanie wodnych roztworów równoważnych ilości glikonianiu wapniowego i siarczanu żelazawego. Wytrącony siarczan wapniowy odsącza się. Glikonian żelazawy wytrąca się następnie przez dodanie etanolu.

Stosuje się go tak jak inne sole żelazawe w leczeniu anemii, powstałych na skutek braku żelaza. Lepiej znoszony w przewodzie pokarmowym aniżeli inne preparaty żelaza. Zawiera około 11,5% Fe. Podaje się go drogą doustną w dawce 0,6 g 3 razy dziennie po jedzeniu.

SZCZAWIAN ŻELAZAWY — *FERRUM OXALICUM OXYDULATUM*





Żółty, bezpostaciowy lub krystaliczny proszek bez zapachu. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach mineralnych. Jest wrażliwy na działanie światła i wilgoci.

Otrzymuje się go przez reakcję podwójnej wymiany pomiędzy obojętnym szczawianem a siarczanem żelazawym.

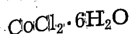
Stosuje się jak i inne preparaty żelazawe w leczeniu anemii.

2. MIEDŹ

Wiązanie żelaza w ustroju uwarunkowane jest obecnością jonów miedzi, katalizujących wprowadzenie żelaza do pierścienia porfirynowego. Z tego względu leczenie niedokrwistości niedobarwliwej za pomocą czystych soli żelaza nie daje wyniku. Jednakże w preparatach handlowych na ogół miedź występuje jako zanieczyszczenie w wystarczającej ilości.

3. KOBALT

Pierwiastek wykryty w r. 1735 przez Brandta. Znaczenie kobaltu dla procesów biochemicznych wykazano dopiero niedawno. Spostrzeżono mianowicie, że owce karmione paszą ubogą w kobalt tracą apetyt, chudną i chorują na niedokrwistość. Objawy te znikają przy doustnym podawaniu małych ilości soli kobaltu. Obecnie sole kobaltu stosuje się w leczeniu niedokrwistości. Do soli kobaltu stosowanych w lecznictwie należy:


$CoCl_2 \cdot 6H_2O$

Czerwone lub purpurowoczerwone, higroskopijne kryształy układu jednoskośnego. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, dając roztwory o zabarwieniu różowym, przechodzącym w niebieskie po podgrzaniu do temp. 50°. Rozpuszcza się w alkoholu, dając roztwory niebieskie. Rozpuszcza się w acetonie, eterze, glicerynie.

Podaje się go doustnie w dawce 25 mg 3 lub 4 razy dziennie.

Kobalt w ustroju zostaje wykorzystany przez drobnoustroje przewodu pokarmowego do syntezy witaminy B_{12} i dlatego wprowadzony drogą pozajelitową nie działa.

Należy pamiętać, że podawanie soli kobaltu może wywołać objawy zatrucia.

4. ARSEN

Pochodne arsenu mają wyraźne właściwości terapeutyczne i są stosowane w leczeniu wielu chorób, jak np. gruźlica, kiła, trypanozomiazy, choroby skóry, nerwów. Mają one również zdolność pobudzania szpiku kostnego do tworzenia czerwonych ciałek krwi, stąd ich zastosowanie w leczeniu niedokrwistości. Właściwość ta jednak różni się od działania żelaza: np. przy wielu niedokrwistościach niedobarwliwych preparaty żelaza działają skutecznie; preparaty arsenu nie mają tu efektu leczniczego. Działanie krwiotwórcze związki arsenu wywierają wtedy tylko, jeżeli podawane są w małych dawkach. Podane w dawkach większych uszkadzają szpik. Ta właściwość wyzyskiwana jest przy leukemii, wówczas podaje się roztwór Fowlera.

Małe dawki związków arsenu stanowią *tonicum* i *roborans*. Działanie to polega na zdolności wpływania na przemianę materii: pobudza on mianowicie procesy asymilacji, przy równoczesnym obniżeniu procesów dysymilacji, utrudniając utlenianie. Wskutek tego ustrój magazynuje tłuszcze, sole mineralne, białka. Następuje przyrost na wadze.

Z ustroju arsen wydalany jest głównie przez nerki. Podczas powolnego zatruwania albo dłuższego podawania dawek terapeutycznych, odkłada się on w tkankach nie biorących większego udziału w procesach życiowych, jak np. we włosach, paznokciach, kościach itp., pobudzając ich wzrost.

Z pochodnych arsenu zastosowanie w lecznictwie znalazły następujące:

BEZWODNIK ARSENAWY — *ACIDUM ARSENICOSUM*

Arszenik. *Acidum arsenicosum anhydricum. Arsenicum album. Arseni trioxydum.* Bezwodnik kwasu arsenawego. Trójtlenek arsenu. (FP III).


O=As—O—As=O


As_2O_3

Bezbarwne, szkliste albo białe kawałki podobne do porcelany lub biały proszek bez zapachu. Rozpuszcza się bardzo powoli w 65 częściach wody o temperaturze pokojowej, prędzej w 15 częściach wody wrzącej. Łatwo rozpuszcza się w roztworach wodorotlenków potasowców, trudniej w kwasie solnym. Powoli rozpuszcza się w węglanach potasowców oraz w 350 częściach spirytusu. Produkt oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 99% As_2O_3.

Arszenik otrzymuje się jako produkt uboczny przy prażeniu minerałów zawierających arsen. Oczyszcza się go przez sublimację.

Ulega on łatwo resorpcji z przewodu pokarmowego, a nawet przez płuca i skórę. Wstrzymuje on utlenianie komórkowe, ponieważ wiąże się z grupami sulfohydrylowymi enzymów.

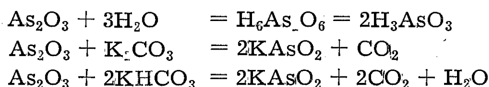
Stosuje się go w leczeniu gruźlicy, niektórych dermatoz. Ma on znaczenie jako lek krwiotwórczy. Przy podawaniu arsenu należy pamiętać, że ma on właściwość kumulowania się w ustroju, szczególnie w wątrobie i dlatego przy dłuższym podawaniu nawet dawek nieszkodliwych, mogą wystąpić objawy zatrucia. Dawka maksymalna 5 do 15 mg.

W lecznictwie stosujemy go również w postaci 1% roztworu w węglanie potasowym. Roztwór ten znany jest jako:

ROZTWÓR ARSENINU POTASOWEGO — *KALIUM ARSENICOSUM SOLUTUM*

Liquor arsenicalis. Liqour Kalii arsenicosi. Liquor Kalii arsenitis. Solutio arsenicalis seu Fowleri. Solutio Kalii arsenitis. (FP III).

Podczas rozpuszczania arszeniku w węglanach alkalicznych powstaje zwykle sól kwasu uboższego w wodę, kwasu metaarsenawego:



$$As_2O_3 + 3H_2O = H_6As_2O_6 = 2H_3AsO_3$$
$$As_2O_3 + K_2CO_3 = 2KAsO_2 + CO_2$$
$$As_2O_3 + 2KHCO_3 = 2KAsO_2 + 2CO_2 + H_2O$$

Czynnym składnikiem płynu Fowlera jest właśnie sól kwasu metaarsenawego: $KAsO_2$.

Preparat farmakopealny powinien zawierać nie mniej niż 0,98% i nie więcej niż 1,02% As_2O_3. Stosuje się go podobnie jak arszenik. Dawka maksymalna 0,5 g jednorazowo, 1,5 g dziennie.

Do dalszych pochodnych arsenu należą:

ARSENIAN SODOWY — *NATRIUM ARSENICICUM*

Natrii arsenas. (FP III).



$Na_2HAsO_4 \cdot 7H_2O$.

Bezbarwne, bezwonne, przezroczyste kryształy, łatwo wietrzejące. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, bardzo łatwo w wodzie gorącej i glicerynie, trudno natomiast w spirytusie 95°. Preparat oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 98,8% i nie więcej niż 101,9% $Na_2HAsO_4 \cdot 7H_2O$.

Otrzymuje się go przez nasycenie roztworu kwasu arsenowego małym

nadmiarem węglanu sodowego. Krystalizację prowadzi się w temp. 10 do 20°. Temperatury tej nie należy przekraczać, ponieważ tylko w tych warunkach krystalizuje oficynalna sól siedmiowodna. W temp. 30° wydziela się sól o 4 cząsteczkach wody.

Podaje się go w tych samych przypadkach jak arszenik. Działanie jego jest trzykrotnie słabsze. Dawka maksymalna 5 mg jednorazowo, 15 mg dziennie.

Sól ta stosowana jest również w postaci roztworu:

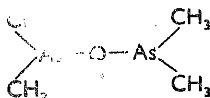
ROZTWÓR ARSENIANU SODOWEGO — *NATRIUM ARSENICICUM SOLUTUM*

Liquor arsenicalis Pearsoni. Solutio Natrii arsenatis. (FP II).

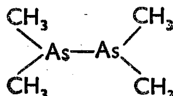
Roztwór ten powinien zawierać nie mniej niż 0,072% i nie więcej niż 0,074% As_2O_5.

Pochodne alifatyczne arsenu mają również działanie krwiotwórcze. Organiczne pochodne arsenu otrzymano po raz pierwszy w r. 1760. Ogrzewając octan sodowy z bezwodnikiem kwasu arsenowego farmaceuta wojskowy Cadet otrzymał zapalającą się na powietrzu ciecz o odrażającym zapachu. Skład chemiczny tej cieczy, płynu Cadeta, ustalony został przez Bunsena w r. 1837. Płyn ten składa się zasadniczo z dwóch ciał:

1) niepalnego tlenku kakodylu:



2) palnego kakodylu:



Pochodne kakodylowe można podzielić na dwie serie:

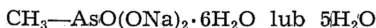
a) pochodne arsenu trójwartościowego,

b) związki arsenu pięciowartościowego.

Spośród pochodnych kakodylowych w lecznictwie zastosowanie znalazły pochodne arsenu pięciowartościowego. Wywodzą się one z kwasu arsenowego, w którym wodorotleny mogą być zastąpione grupami metylowymi. Wprowadzenie jednej grupy metylowej daje związek stosowany w lecznictwie pod nazwą:

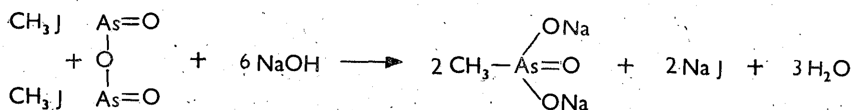
METYLOARSYNIAN SODOWY — *NATRIUM METHYLARSINICUM*

Arrhenal. Arsynal.


$CH_3—AsO(ONa)_2 \cdot 6H_2O$ lub $5H_2O$

Małe, bezbarwne kryształy łatwo rozpuszczalne w wodzie (1:1,52), w metanolu, glicerynie, trudno w spirytusie.

Otrzymuje się go działaniem jodku metylu na trójtlenek arsenu w obecności alkaliów:



Związek ten z siarczanem miedziowym daje na zimno zielony osad, z chlorkiem wapniowym po podgrzaniu do 50° daje biały osad nierozpuszczalny na zimno.

Wprowadzony do ustroju metyloarsynian sodowy powoduje zwiększenie liczby czerwonych ciałek krwi oraz wzrost zawartości hemoglobiny. Zbyt długotrwałe podawanie tego związku wywołuje procesy odwrotne. Toksyczność metyloarsynianu sodowego jest słaba, jednak większa aniżeli kakodylanu sodowego. Stosuje się go jako środek wzmacniający (*tonicum, reconstituens*) w gruźlicy, błednicy, dermatozach.

Podaje się go doustnie w dawkach 0,03 do 0,120 g (dawka maksymalna). W przewodzie pokarmowym nie ulega rozkładowi i wskutek tego nie nadaje oddechowi przykrego zapachu czosnku. Pod tym względem ma przewagę nad kakodylanem sodowym.

KAKODYLAN SODOWY — *NATRIUM KAKODYLICUM*

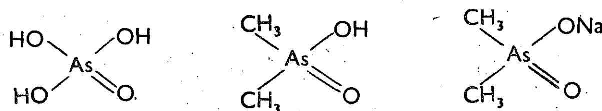
Dwumetyloarsynian sodowy. *Natrium dimethylarsinicum.*



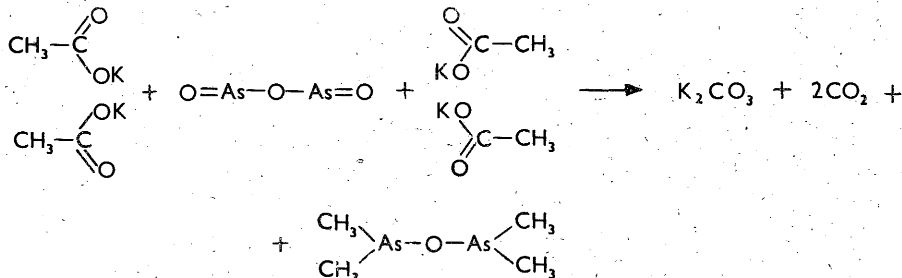
$(CH_3)_2AsO(ONa) \cdot 3H_2O$

Biały krystaliczny proszek prawie bez zapachu. Na powietrzu łatwo wilgotnieje. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie i w spirytusie.

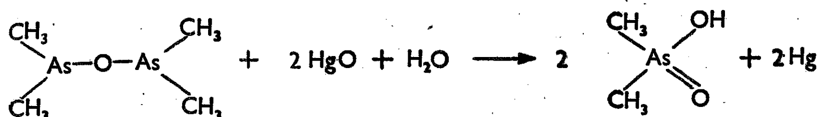
Podstawienie dwóch grup wodorotlenowych w kwasie arsenowym dwiema grupami metylowymi prowadzi do kwasu dwumetyloarsynowego, czyli kwasu kakodylowego. Solą sodową tego kwasu jest kakodylan sodowy:



Preparat ten otrzymuje się z płynu Cadeta, który powstaje przy suchej destylacji wysuszonej mieszaniny 4 części octanu potasowego i 1 części bezwodnika arsenawego:



Płyn destylowany zbiera się pod wodą, gdyż łatwo może się zapalić. Rektyfikuje się go w strumieniu dwutlenku węgla. Otrzymany tlenek kakodylu utlenia się następnie tlenkiem rtęciowym na kwas kakodylowy:



Po zobojętnieniu węglanem sodowym otrzymuje się sól sodową.

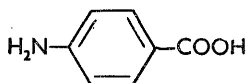
Lek ten stosuje się tak samo jak metyloarsynian sodowy. Podaje się go drogą doustną w dawce 0,05 do 0,25 g dziennie. Ma on tę wadę, że w ustroju ulega rozkładowi i nadaje oddechowi przykry zapach czosnku.

5. WITAMINY

Preparaty żelaza dają dobre wyniki w leczeniu niedokrwistości niedobarwliwej. W przypadku niedokrwistości złośliwej nie mają one znaczenia. Tutaj dobre wyniki otrzymuje się przy zastosowaniu witamin grupy kwasu foliowego, należących do witamin B. Znaczenie witamin tej grupy polega na tym, że jako części składowe różnych kofermentów katalizują one tworzenie się puryn i pirymidyn. Umożliwiają one syntezę pewnych aminokwasów, jak np. metioniny, seryny, a zwłaszcza glikokolu. Mają one właściwości przeciwanemiczne i wpływają na tworzenie się krwi. Do grupy witamin kwasu foliowego należą:

PABACYD — *PABACIDUM*

PABA. Kwas p-aminobenzoesowy. *Acidum para-aminobenzoicum.* Witamina H_1. (FP III).

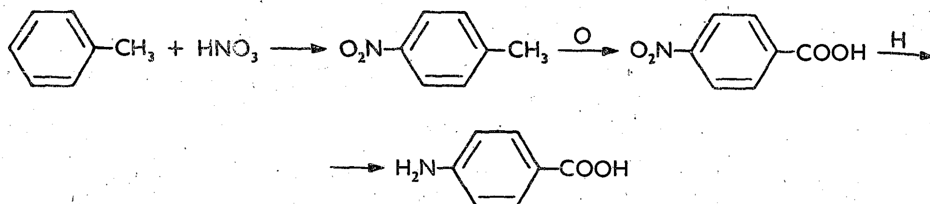


$C_7H_7NO_2$

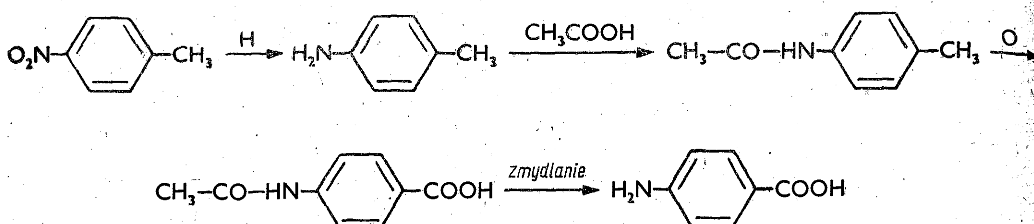
Biały lub lekkożółtawy, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku kwaśnym. Rozpuszcza się w 170 częściach wody, w 9 częściach wody wrzącej, w 8 częściach spirytusu, w 50 częściach eteru. Trudno rozpuszcza się w chloroformie. Temp. topn. 186—189°.

Pabacyd otrzymuje się przez nitrowanie toluenu. Kwasu benzoesowego nie można zastosować do tej reakcji, ponieważ przy jego nitrowaniu powstaje głównie kwas m-nitrobenzoesowy. Nitrowanie toluenu przeprowadza się w temp. 30° za pomocą mieszaniny kwasu siarkowego i azotowego w stosunku 1:1. W tych warunkach powstaje 55% pochodnej orto- i 40% pochodnej p-nitrotoluenowej. Otrzymany p-nitrotoluen utlenia się nad-

manganianem potasowym lub kwasem chromowym w temperaturze wrzenia. Po oziębieniu krystalizuje kwas p-nitrobenzoesowy, który redukuje się cyną i kwasem solnym do kwasu p-aminobenzoesowego:



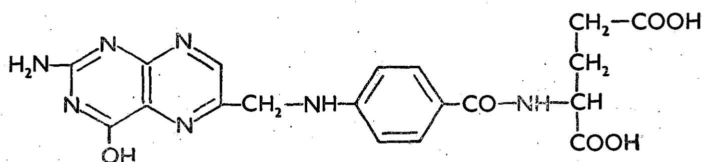
Można go również otrzymać przez redukcję p-nitrotoluenu do p-toluidyny. Następnie acetyluje się w celu zablokowania grupy aminowej i utlenia nadmanganianem potasowym do kwasu p-aminobenzoesowego.



Pabacyd jest przenośnikiem wodoru dla wielu beztlenowców. Jego znaczenie biochemiczne wynika z tego, że stanowi on składnik kwasu foliowego. Absorbuje on promienie ultrafioletowe i wskutek tego jest stosowany w maściach przeciwko oparzeniom słonecznym.

KWAS FOLIOWY — *ACIDUM FOLLICUM*

Kwas folowy. Kwas listny. Kwas pteroiloglutaminowy. PTG. Witamina B_c. Witamina M. Kwas N-{p-[(2-amino-4-hydroksy-6-pterydylometylo)-amino]-benzoilo}-glutaminowy. (FP III).

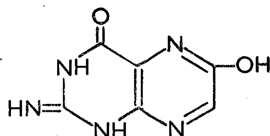


$C_{19}H_{19}N_7O_6$

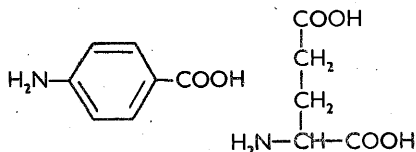
Żółte, bardzo cienkie blaszki albo żółty lub pomarańczowożółty, krystaliczny proszek prawie bez zapachu i bez smaku. Rozpuszcza się w 5000 częściach wody wrzącej, w wodzie zimnej nie rozpuszcza się. Nie rozpuszcza się w alkoholu 95°. Słabo rozpuszcza się w metanolu, fenolu, pirydynie. Łatwo rozpuszcza się w rozcieńczonych wodorotlenkach i węglanach alkalicznych oraz w gorącym kwasie solnym lub siarkowym. W środowisku kwaśnym traci łatwo swą czynność, tak samo w nadmiarze alkaliów.

Jest odporny na działanie temperatury. Ogrzany do temp. 250° nie topi się, lecz rozkłada.

Kwas foliowy jest identyczny z dawną witaminą Bc (witamina antyanemiczna dla kurcząt) i z witaminą M (witamina przeciw leukopenii u małp). Budowa tego kwasu wyjaśniona została w r. 1946 przez Angiera. Jest to pochodna ksantopteryny, kwasu p-aminobenzoesowego i kwasu glutaminowego:



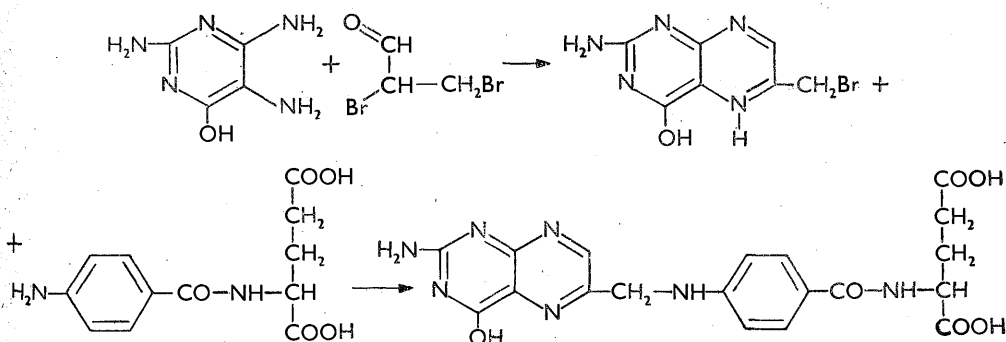
Ksantopteryna



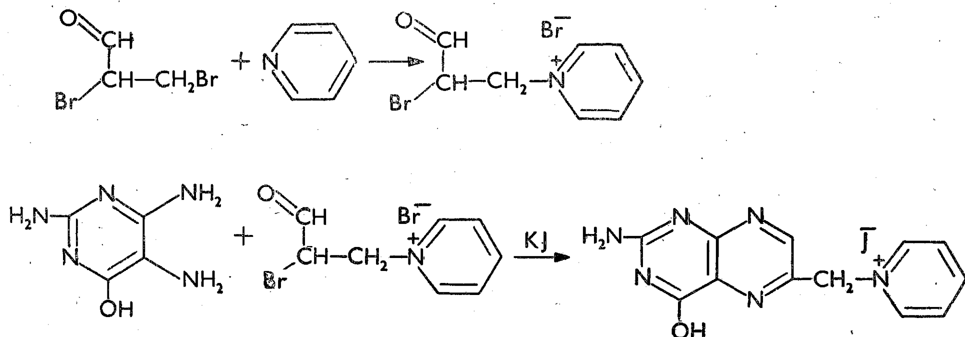
Kwas glutaminowy

Kwas foliowy występuje w wątrobie, w drożdżach piwnych, w zielonych liściach. Syntetycznie otrzymuje się go za pomocą metod opracowanych przez Angiera:

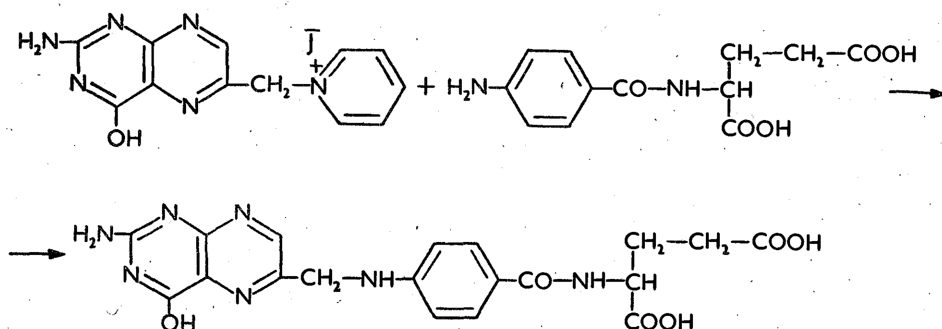
1. Przez kondensację równoważnych ilości 2,4,5-trójamino-6-hydroksy-pirymidyny i kwasu p-aminobenzoiloglutaminowego oraz aldehydu α,β-dwubromopropionowego w obecności octanu sodowego:



2. Działaniem 2,4,5-trójamino-6-hydroksy-pirymidyny na produkt kondensacji pirydyny i aldehydu α,β-dwubromopropionowego, w obecności jodku potasowego:



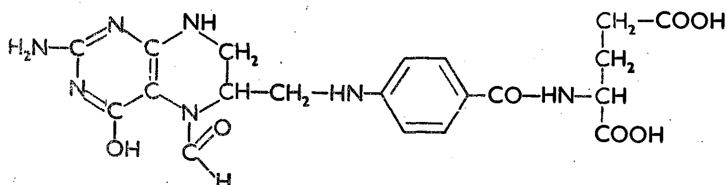
Powstały jodek N-[(2-amino-4-hydroksy-6-pterydylo)-metylo]-pirydyniowy kondensuje się następnie z kwasem p-aminobenzoiloglutaminowym i metylanem sodowym w temperaturze 140° w roztworze glikolu etylenowego:



Kwas foliowy ma właściwości antyanemiczne, wpływa na tworzenie się komórek w szpiku. Wpływa on również na rozwój wszystkich młodych komórek.

LEUKOWORYNA

Citrovorum factor. Kwas czterohydroformylopteroiloglutaminowy. Kwas 7-formylo-7,8,9,10-czterohydropteroiloglutaminowy.



$C_{20}H_{23}N_7O_7$

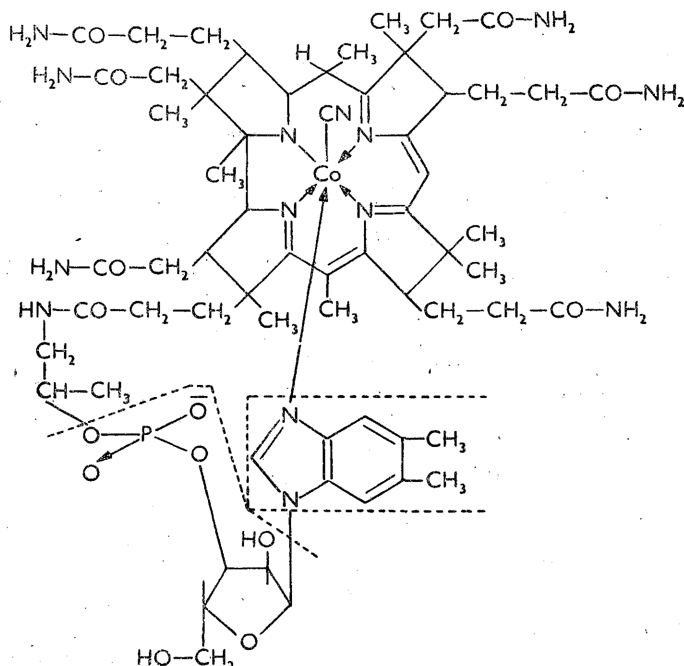
Bladożółte kryształy łatwo rozpuszczające się w wodzie. W środowisku kwaśnym jest mniej trwały aniżeli kwas foliowy; w środowisku alkalicznym natomiast jest bardziej trwały.

W przyrodzie występuje tak samo jak kwas foliowy, szczególnie w drożdżach. Syntetycznie otrzymuje się go z kwasu foliowego przez redukcję. Ma on takie samo zastosowanie jak kwas foliowy.

Na działanie kwasu decydujące znaczenie mają grupy: wodorotlenowa w pozycji 6 oraz —NH— w pozycji 12. Zastąpienie grupy wodorotlenowej grupą aminową lub metylowanie grupy 12 prowadzi do powstawania związków o przeciwnym działaniu, związków antyfoliowych, aminopteryn.

CYJANOKOBALAMINA — *CYANOCOBALAMIN*

Witamina B_{12}




$C_{63}H_{90}N_{14}O_{14}PCO$

Ciemnoczerwone kryształy lub krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Silnie higroskopijny, pochłania do 12% wody. Rozpuszcza się w 80 częściach wody, w alkoholu, nie rozpuszcza się w acetonie, chloroformie, eterze.

Witamina B_{12} występuje w wątrobie, wytwarzana jest przez niektóre bakterie, jak np. *Streptomyces griseus*, szczególnie wtedy, jeżeli podłoże zawiera sole kobaltu. Otrzymuje się ją nie tylko z wątroby, lecz również z hodowli *Streptomyces griseus* przy fabrykacji streptomycyny. Adsorbuje się ją na węglu, z którego następnie eluuje. Czyste preparaty otrzymuje się przez wytrząsanie wodnego roztworu mieszaniną fenol-chloroform i adsorpcję z roztworu metanolowego na tlenku glinowym. Z jednej tony wątroby surowej otrzymuje się około 20 mg witaminy B_{12}. W 1955 roku Klosa podał wydajną metodę wydzielania witaminy B_{12} z kału krowiego. Z 1 tony kału otrzymuje się około 80 mg tej witaminy. Budowa chemiczna cyjanokobalaminy podana została w r. 1955 przez Petrowa i Ellisa.

Działanie witaminy B_{12} jest identyczne z działaniem preparatów wątrobowych. Ma ona jednak przewagę nad tymi preparatami, ponieważ może być dokładniej dawkowana i jest lepiej znoszona przez ustrój, nie wykazuje działania ubocznego, jak objawy alergiczne, typowe dla preparatów wątrobowych.

Podaje się ją w postaci zastrzyków podskórnych lub domięśniowych. Doustne podawanie napotyka poważne trudności na skutek tego, że częściowo ulega ona zniszczeniu, a z drugiej strony trudno ulega resorpcji.

Do ważnych cech witaminy B_{12} należy jej nietrwałość w roztworze zawierającym witaminę C.

Czynność witaminy B_{12} oznacza się na podstawie badania wzrostu *Lactobacillus lactis Dorner* i dlatego wyraża się ją w jednostkach LLD. 1 mg witaminy B_{12} odpowiada około 11 milionom jednostek LLD. 3 gamma ciała czynnego wywołuje u chorego na złośliwą anemię już po jednorazowym zastrzyku domięśniowym reakcję retikulocytarną we krwi.

X. LEKI DZIAŁAJĄCE NA SERCE

Serce jest pompą tłoczącą krew do naczyń tętniczych, a następnie do naczyń włosowatych tkanek ustroju. Czynność jego polega na kolejnym skurczu najpierw przedsionków prawego i lewego. Następnie przedsionki przestają się kurczyć, równocześnie skurczowi ulegają komory, wreszcie następuje krótki okres rozkurczu — spoczynku serca. Podczas tej pracy serca krew żylna, napływająca do przedsionka prawego, zostaje przetłoczona do komory prawej, a następnie do małego obiegu krwi, do krążenia płucnego.

Utleniona w płucach krew wpływa następnie do przedsionka lewego, skąd zostaje przetłoczona do komory lewej i wreszcie do systemu tętniczego, do krążenia dużego.

Dzięki pracy serca odbywa się krążenie krwi, wszystkie komórki ustroju dostają ciała potrzebne do ich przemiany materii (tlen, materiał energetyczny i budulcowy) oraz oddają niepotrzebne już ustrojowi produkty przemiany materii, jak np. CO_2.

Praca serca kierowana jest przez wewnątrzsercowy układ regulujący, na który składają się:

1. Zwój zatokowy — węzeł Keith-Flacka — znajdujący się w prawym przedsionku. Bodźce, powstałe w tym węźle przenoszone są za pośrednictwem włókien autonomicznych, najpierw do przedsionków i wywołują ich skurcz, następnie przechodzą one na:

2. Zwój przedsionkowo-komorowy — węzeł Aschoff-Tawary, skąd włókienkami pęczka Hisa biegną do mięśni komór, wywołując ich skurcz.

Wewnątrzsercowy układ regulujący połączony jest z autonomicznym układem nerwowym za pomocą nerwów sympatycznych *(nn. accelerantes)* oraz nerwów parasympatycznych n. błędnego *n. vagus)*. Oba te nerwy działają antagonistycznie w stosunku do siebie i mają wyraźny wpływ

na czynność serca; podrażnienie nerwu sympatycznego powoduje przyspieszenie czynności serca: podrażnienie nerwu błędnego — zahamowanie czynności serca. Ta czynność nerwów sympatycznego i błędnego związana jest z wydzielaniem u ich zakończeń noradrenaliny albo acetylocholiny, substancji o działaniu antagonistycznym.

Podrażnienie nerwu sympatycznego powoduje wydzielanie się noradrenaliny, która przyspiesza czynność serca. Stąd wniosek, że wszystkie leki, pochodne adrenaliny, należące do grupy sympatykomimetyków, będą miały podobne działanie, przyspieszające czynność serca.

Podobny efekt, przyspieszenie czynności serca, można otrzymać również przez hamowanie czynności nerwu błędnego. Zahamowane zostaje wówczas wydzielanie się acetylocholiny, substancji antagonizującej działanie adrenaliny. Efekt ten otrzymuje się przez zastosowanie leków należących do grupy parasympatykolityków.

Z drugiej strony pobudzenie nerwu błędnego powoduje wydzielanie się acetylocholiny, substancji hamującej czynność serca. Stąd wniosek podobny: leki należące do grupy parasympatykomimetyków, które pobudzają czynność nerwu błędnego, będą hamować czynność serca.

Działanie hamujące czynność serca wywierają również leki hamujące wydzielanie się noradrenaliny, hamującej czynność acetylocholiny. Do tej grupy należą sympatykolityki. Zahamowanie czynności serca można osiągnąć również przez zastosowanie leków hamujących czynność esterazy cholinowej, fermentu inaktywującego acetylocholinę. Wówczas wytworzona w ustroju acetylocholina nie ulega tak szybko inaktywizacji i wywiera dłużej swoje działanie.

Czynność nerwów układu autonomicznego zależy od obecności niektórych jonów. Jony więc mogą również wywierać działanie na serce. Tak np. jon potasowy i magnezowy na skutek bezpośredniego działania na zwoje i włókna układu autonomicznego, zwalniają czynność serca. Sole te działają tylko wtedy, jeżeli zostaną wprowadzone pozajelitowo.

Jony wapniowe, antagoniści jonów potasowych, działają pobudzająco na czynność serca. Jednak przy wprowadzeniu dożylnym, zwłaszcza zbyt szybkim, mogą one spowodować zachwianie równowagi jonowej we krwi i wystąpienie zwolnionej czynności serca.

Bezpośredni wpływ hamujący na zwoje przedsionkowo-komorowe wywierają jony baru, wywołując bradykardię.

Praca serca zależy nie tylko od czynności układu nerwowego, zależy ona w dużym stopniu od ilości krwi, jaką dysponuje serce. Prawidłowo serce pracuje przy ogólnej ilości 4,5 do 5 litrów krwi. Zmniejszenie lub zwiększenie ilości krwi krążącej powoduje zaburzenia w pracy serca na skutek zwiększenia lub zmniejszenia ciśnienia krwi. Z tego powodu na czynność serca będą miały wpływ leki naczynioruchowe:

1) leki zwężające naczynia krwionośne, które na skutek zmniejszenia światła naczyń powodują wzrost ciśnienia krwi,

2) leki rozszerzające naczynia krwionośne, które na skutek rozszerzenia światła naczyń, obniżają ciśnienie krwi.

Na ilość krwi krążącej duży wpływ mają leki cucące — *analeptica*. W przypadku porażenia ośrodka naczynioruchowego leki te pobudzają ten ośrodek i powodują kurczenie się naczyń krwionośnych jamy brzusznej. Wskutek tego wypychają one krew zalegającą w tych naczyniach i w ten sposób uzupełniają ilość krwi krążącej.

Omówione leki działają na serce. Ich działanie jednak nie jest bezpośrednio związane z sercem, lecz ma inny mechanizm. Wpływają one na serce na skutek np. pobudzenia lub zahamowania czynności nerwów sympatycznych lub parasympatycznych. Działają one na serce wskutek efektu wywieranego na naczynia itp. Z tego powodu leków tych nie zalicza się do sercowych, mimo że wywierają one wpływ na ten narząd.

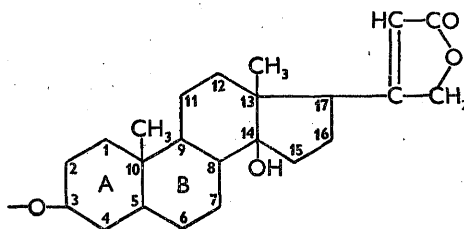
Do środków sercowych zaliczamy takie leki, które działają wybiórczo na serce: na mięsień sercowy albo na autonomiczny układ sercowy.

A. LEKI DZIAŁAJĄCE NA MIĘSIEŃ SERCOWY

Do leków stosowanych do zwalczania niedomogi serca należą glikozydy naparstnicy purpurowej, naparstnicy wełnistej i strofantusa. Mniejsze znaczenie mają glikozydy miłka, konwalii i inne.

Wszystkie glikozydy sercowe zawierają w swojej cząsteczce aglikon, pochodną cyklopentanoperhydrofenantrenu, mającą w pozycji 17 pięcio- względnie sześcioczłonowy pierścień laktonowy, oraz w pozycji 3 i 14 grupy wodorotlenowe.

Różnią się one między sobą występowaniem dalszych grup wodorotlenowych oraz ich rozmieszczeniem w cząsteczce.



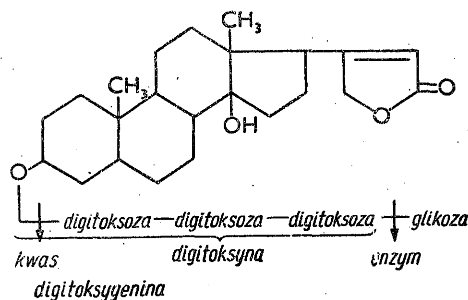
Różnią się one również ułożeniem przestrzennym pierścieni A i B. Działanie na serce warunkuje pierścień laktonowy. Rozerwanie jego związane jest zawsze z całkowitą utratą farmakodynamicznych właściwości działania na serce. Grupa cukrowa warunkuje z jednej strony ich lepszą rozpuszczalność, a z drugiej — ich wiązanie się z białkami mięśnia sercowego.

Do głównych leków sercowych należą:

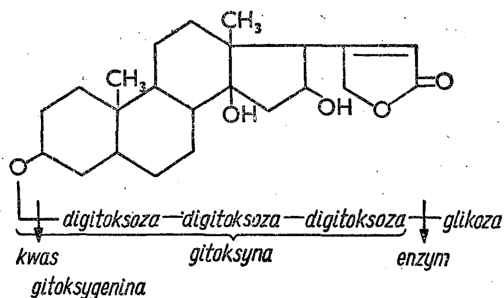
1. GLIKOZYDY NAPARSTNICY PURPUROWEJ

Ciałami czynnymi tego surowca są glikozydy pierwotne: PURPUREA-GLIKOZYD A oraz PURPUREA-GLIKOZYD B. Glikozydy te stanowią połączenie aglikonów z trzema cząsteczkami digitoksozy i jedną cząsteczką glikozy. Pod działaniem czynników hydrolitycznych glikozydy te ulegają rozpadowi. Pod działaniem digipurpidazy, fermentu występującego w surowcu, glikozydy pierwotne tracą cząsteczkę glikozy i przechodzą w glikozydy wtórne: DIGITOKSYNĘ i GITOKSYNĘ, mające również działanie na serce.

Dalsza hydroliza zachodzi pod wpływem czynników silniejszych, jak np. kwasy nieorganiczne. Wówczas odczepiają się pozostałe trzy cząsteczki digitoksozy, a uwolnione geniny: DIGITOKSYGENINA i GITOKSYGENINA mają znacznie słabsze działanie:



Purpureaglikozyd A



Purpureaglikozyd B

Glikozydy naparstnicy purpurowej mają powinowactwo do mięśnia sercowego, wiążą się z białkami tego mięśnia i wywierają nań działanie farmakodynamiczne: zwiększają pobudliwość i kurczliwość mięśnia i tętnic. Działanie to występuje jednak dopiero po upływie pewnego czasu od chwili podania: glikozydy sercowe wiążą się najpierw białkami krwi, a dopiero po ich wysyceniu łączą się z białkiem mięśnia sercowego i wtedy wywierają swoje działanie.

Związek glikozydów z białkami mięśnia sercowego w przypadku naparstnicy purpurowej jest stosunkowo trwały, wskutek tego pozostają one

dłuższy czas w sercu i dlatego ich działanie jest długotrwałe. Łączy się to również ze zjawiskiem kumulacji leku, ponieważ wydalanie go, na skutek trwałości powstałego związku, jest bardzo wolne.

2. GLIKOZYDY NAPARSTNICY WEŁNISTEJ

NAPARSTNICA WEŁNISTA — *DIGITALIS LANATA*

Roślina ta zawiera trzy glikozydy pierwotne: LANATOZYD A, LANATOZYD B i LANATOZYD C. Wszystkie te glikozydy składają się z genin połączonych z dwoma cząsteczkami digitoksozy, jedną cząsteczką acetylodigitoksozy i jedną cząsteczką glikozy. Lanatozydy A i B mają geniny analogiczne do purpureaglikozydów A i B. Pod wpływem fermentu digilanidazy odczepiają one jedną cząsteczkę glikozy i przechodzą w glikozydy wtórne: acetylowane digitoksynę i gitoksynę, analogiczne jak i purpureaglikozydy A i B

CH_3 CH_3 OH O O

digitoksoza—digitoksoza—acetylodigitoksoza—glikoza

kwas *acetylodigitoksyna* *enzym*

Digitoksygenina

Lanatozyd A

CH_3 CH_3 OH OH O O

digitoksoza—digitoksoza—acetylodigitoksoza—glikoza

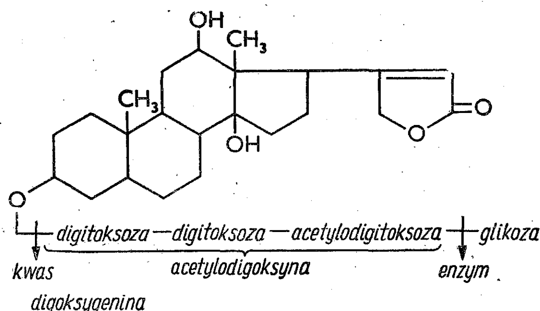
kwas *acetylogitoksyna* *enzym*

gitoksygenina

Lanatozyd B

Lanatozyd C nie ma odpowiednika w naparstnicy purpurowej. Po odczepieniu cząsteczki glikozy pod wpływem digilanidazy daje on glikozyd wtórny DIGOKSYNĘ, a pod wpływem kwasów mineralnych przechodzi w DIGOKSYGENINĘ. Lanatozyd C powoduje odmienne działanie surowca: digoksyna praktycznie nie wiąże się z białkiem krwi, wskutek tego jej działanie występuje względnie szybko po podaniu. Glikozyd ten wiąże się jednak z białkami mięśnia sercowego i wskutek tego wywiera farmakody-

namiczne działanie na serce. Wiązanie się tutaj, w odróżnieniu od innych glikozydów naparstnicy, jest nietrwałe i dlatego działanie digoksyny jest krótkotrwałe, nie spotykamy tu zjawiska kumulacji:



Lanatozyd C

Obecnie w lecznictwie stosujemy szereg preparatów otrzymanych z naparstnicy. Do nich należą:

DIGITOKSYNA — *DIGITOXINUM*

Biały, mikrokrystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, benzenie na zimno, łatwo rozpuszcza się we wrzącym benzenie. Rozpuszcza się w spirytusie.

Podaje się ją w dawce początkowo 0,1 do 0,5 mg. Dawki podtrzymujące 0,1 do 0,2 mg.

GITALINA

Biały proszek. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w rozpuszczalnikach organicznych.

Obecnie glikozyd ten nie jest stosowany w terapii.

CRISTAFOLIN

Stanowi mieszaninę digitoksyny i gitoksyny w stosunku 3 : 2. Podaje się ją w ciągu pierwszych 3 do 5 dni w dawce sumarycznej 1,8 do 5 mg, następnie dawka podtrzymująca 0,2 mg dziennie.

DIGALEN

Zawiera glikozydy naparstnicy purpurowej, zwłaszcza gitalinę, gitoksynę i małe ilości digitoksyny. Produkt biały, bezpostaciowy o smaku gorzkim. Lek kumulujący się. Podaje się go doustnie, doodbytniczo, dożylnie lub domięśniowo. Podskórnie nie podaje się.

DIGILANID

Biały proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie.

Preparat stanowi mieszaninę lanatozydów A (47%), B (16%) i C (37%). Ukryty czas działania średni, ponieważ glikozydy te wiążą się częściowo z białkiem. Czas trwania działania długi. Z przewodu pokarmowego ulega resorpcji 40 do 60% glikozydów.

Podaje się go doustnie w dawce 0,67 do 1,33 mg dziennie. Dawka podtrzymująca 0,33 do 0,67 mg dziennie.

ACYLANID

Acetylodigitoksyna.

Glikozyd naparstnicy wełnistej otrzymany przez odbudowę enzymatyczną lanatozydu A. Ukryty czas działania długi: silnie wiąże się z białkami surowicy. Czas trwania działania bardzo długi, jednak kumuluje się słabiej aniżeli digitoksyna. Resorpcja z przewodu pokarmowego osiąga 70 do 80%. Podaje się go doustnie początkowo w ciągu pierwszych 3 do 5 dni w dawce 0,6 do 1 mg dziennie lub dożylnie 0,4 do 0,8 mg dziennie. Dawka podtrzymująca 0,1 do 0,4 mg dziennie doustnie lub 0,1 do 0,3 mg dziennie dożylnie.

LANATOZYD C

Digilanid C. Cedilanid.

Ukryty czas działania krótki, ponieważ glikozyd ten prawie nie łączy się z białkami surowicy. Czas trwania działania średni, kumuluje się nieco słabiej od digitoksyny. Z przewodu pokarmowego resorbuje się około 40%. Podaje się go dożylnie lub domięśniowo w dawce 0,4 do 0,8 mg w ciągu 2 do 3 dni, lub doustnie 0,5 mg 4 razy dziennie. Dawka podtrzymująca 0,4 mg dożylnie dziennie lub 4 razy po 0,25 mg dziennie.

DESLANOSIDE

Dezacetylolanatozyd C. Cedilanid D.

Najłatwiej rozpuszczalny i trwały spośród lanatozydów C. Ma to samo działanie. Stosuje się go w dawce początkowej 1,6 mg dziennie, później w dawce podtrzymującej 0,4 mg dziennie drogą doustną.

DIGOKSYNA — *DIGOXINUM*

Digoxin.

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. W wodzie prawie nie rozpuszcza się, nie rozpuszcza się w chloroformie, acetonie. Rozpuszcza się w alkoholu 50°.

Podaje się ją początkowo w dawce 1 do 1,5 mg doustnie lub 0,5 do 1 mg dożylnie. Dawka podtrzymująca 0,25 mg doustnie.

3. GLIKOZYDY STROFANTUSA

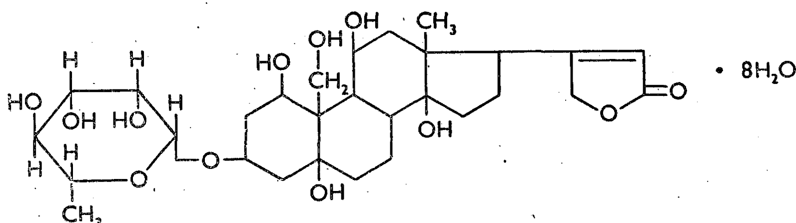
Glikozydy naparstnicy purpurowej działają tylko w przewlekłej niedomodze serca. W przypadku niedomogi ostrej nie działają tak skutecznie. Tym się one różnią od glikozydów strofantusa. Działanie glikozydów strofantusa występuje prawie natychmiast po podaniu, ponieważ nie wiążą się one z białkami surowicy krwi. Związek tych glikozydów z białkami mięśnia sercowego jest nietrwały, co powoduje wystąpienie silnego, lecz bardzo krótko trwającego działania na serce. Nie spotykamy tutaj zjawiska kumulacji. Podawanie preparatów strofantusa wymaga jednak pewnej ostrożności, zwłaszcza jeżeli chory był leczony poprzednio preparatami naparstnicy. Strofantynę w tych przypadkach można podawać dopiero po całkowitym wydaleniu z ustroju glikozydów naparstnicy.

Zaletą glikozydów strofantusa jest to, że stanowią one zdefiniowane ciała chemiczne o ustalonym wzorze i są stosunkowo łatwe do wyodrębnienia. Wskutek tego mogą one być dawkowane przez odważenie. Preparaty naparstnicy muszą być standaryzowane na drodze biologicznej.

Do stosowanych w lecznictwie preparatów strofantusa należą:

STROFANTYNA g — *STROPHANTHINUM g*

Uabaina. Ouabaine. (FP III).





$C_{29}H_{44}O_{12} \cdot 8H_2O$

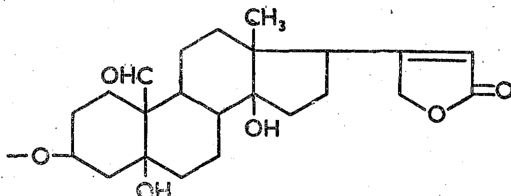
Bezbarwny, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słabo gorzkim. Rozpuszcza się w 55 częściach wody zimnej, łatwo rozpuszcza się w wodzie gorącej. Rozpuszcza się w 40 częściach spirytusu. Trudno w eterze i chloroformie. Temperatura topnienia strofantyny bezwodnej 185—190°. 1% roztwór wodny strofantyny g skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w lewo: $[\alpha]^{20}_{D}$ —30,6 do —32,5°.

Strofantyna daje ze stężonym kwasem siarkowym zabarwienie czerwone lub czerwonobrunatne. Z rozcieńczonym kwasem siarkowym — zabarwienie różowe, przechodzące w czerwone o zielonej fluorescencji. Strofantyna K w tych warunkach daje zabarwienie zielone. Strofantyna g zwilżona roztworem wanadynianu amonowego i wysuszona daje z kwasem siarkowym zielone zabarwienie. Z molibdenianem amonowym w podobnych warunkach powstaje zabarwienie niebieskie.

STROFANTYNA K — *STROPHANTHINUM K*

Kombetin. Myokombin. Strophosid.

Otrzymuje się z nasion *Strophanthus* Kombé i często stanowi mieszaninę dwóch glikozydów: cymaryny i K-strofantyny-β. Oba te glikozydy mają tę samą geninę, różnią się tylko składnikiem cukrowym: cymaryna zawiera jedną cząsteczkę cymarozy, K-strofantyna — jedną cząsteczkę cymarozy i jedną cząsteczkę glikozy:



Strofantyna K nie wiąże się z białkami surowicy i dlatego jej ukryty czas działania jest bardzo krótki. Czas trwania działania jest również bardzo krótki.

Stosuje się ją dożylnie lub domięśniowo w dawce 0,25 do 1 mg.

W ostrej niedomodze serca często wystarcza podanie alkaloidów szeregu purynowego. Najczęściej stosowanym w tym przypadku alkaloidem jest KOFEINA, która działając na ośrodki nerwowe rdzenia przedłużonego i rdzenia kręgowego, reguluje pracę aparatu krążenia. Zwiększa ona wrażliwość włókien mięśnia sercowego. W razie powstania obrzęków kofeina spowoduje ich usunięcie na skutek swego działania na serce oraz dzięki właściwościom moczopędnym.

B. LEKI DZIAŁAJĄCE NA AUTONOMICZNY UKŁAD SERCA

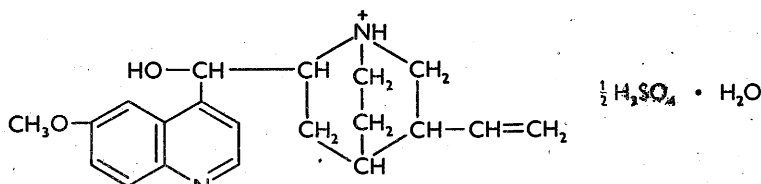
Niedomoga czy niewydolność serca może wystąpić nie tylko na skutek osłabienia mięśnia sercowego, lecz również na skutek zaburzenia w pracy wewnątrzsercowego układu nerwowego. Normalnie podniety wychodzą z węzła zatokowego. W warunkach patologicznych rytm zatokowy może być zakłócony, podniety mogą powstać również i w węźle przedsionkowo-komorowym i w pęczku Hisa oraz we włóknach Purkinjego. Na skutek nadmiernego pobudzenia następuje niemiarowość czynności serca objawiająca się zbyt częstymi skurczami przedsionków (200 do 400 skurczów na minutę — trzepotanie przedsionków, 400 do 600 na minutę — migotanie przedsionków). Niemiarowość pracy serca odbija się również na pracy komór.

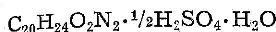
Celem zwalczania tych stanów zastosowano szereg leków. Prototypem ich jest chinina, która zmniejsza wrażliwość węzła zatokowego, zmniejsza kurczliwość mięśnia sercowego i przedłuża okres spoczynku serca. Chinina

jednak działa stosunkowo słabo. Daleko silniej działanie to występuje u optycznego izomeru chininy, u chinidyny, która w lecznictwie stosowana jest w postaci soli:

SIARCZAN CHINIDYNY — *CHINIDINUM SULFURICUM*

Chinidini sulfas. Conchininum sulfuricum. (FP III).




$C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot {}^1/_2H_2SO_4 \cdot H_2O$

Białe, igiełkowate kryształy bez zapachu, smaku gorzkiego. Rozpuszcza się w 100 częściach wody, w 15 częściach wody wrzącej, w 20 częściach chloroformu, w 10 częściach spirytusu. Trudno rozpuszcza się w eterze. Jest to związek optycznie czynny, prawoskrętny w odróżnieniu od lewoskrętnej chininy.

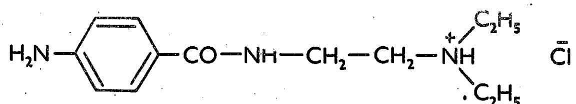
Alkaloid kory chinowej o podobnych właściwościach farmakodynamicznych do chininy. Jednak tutaj działanie przeciwmalaryczne jest nieco słabsze aniżeli u chininy, natomiast wyraźnie zaznacza się działanie na mięśnie gładkie. Działanie to związane jest z pierścieniem chinuklidynowym cząsteczki. Podaje się go doustnie w dawce przeciętnej 200 mg 3 do 5 razy dziennie.

Podobne działanie na serce wykryto w n o w o k a i n i e. Wprowadzona dożylnie, wywiera działanie na mięsień sercowy, polegające na obniżeniu pobudliwości, przedłużeniu okresu spoczynku oraz bloku przewodnictwa.

Nowokaina ma poważne niedogodności w tym, że musi być podawana drogą dożylną. Dawki, ze względu na jej szybki rozkład we krwi, muszą być stosunkowo duże, co związane jest z niebezpieczeństwem możliwości zatrzymania czynności serca. Efekt otrzymany jest przemijający. Badania prowadzone w tym kierunku, aby otrzymać pochodne o wygodniejszym działaniu, doprowadziły do syntezy dalszych leków, do których należą:

PRONESTYL

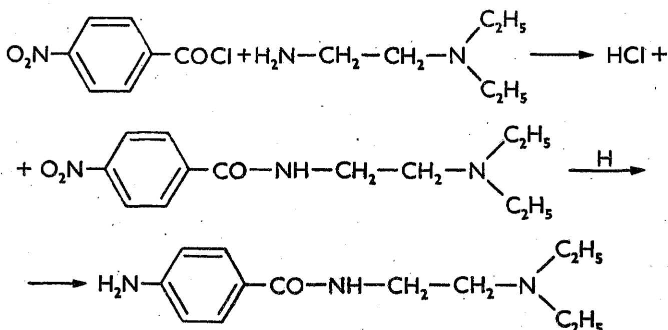
Prokainamid. Chlorowodorek amidu p-aminobenzoilodwuetyloaminoetanolowego.




$C_{13}H_{21}ON_3 \cdot HCl$

Biały lub zabarwiony na kolor ciemnożółty krystaliczny proszek bez zapachu. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu. 10% wodny roztwór ma pH w granicach od 5 do 6,5.

Pronestyl otrzymany został w 1942 roku. W syntezie wychodzi się z chlorku p-nitrobenzoilowego, na który działa się 2-dwuetyloaminoetyloaminą, a otrzymaną pochodną nitrową redukuje się katalitycznie:

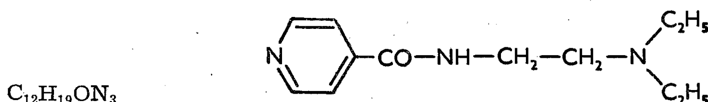


Ta zmiana w budowie cząsteczki nowokainy nie powoduje zmian w czynności ani sposobie działania nowo powstałego związku. Zmianom ulega jedynie szybkość hydrolizy we krwi, która w tym przypadku zostaje zahamowana. Tak samo resorpcja pronestylu z jelita została znacznie podwyższona w stosunku do nowokainy. Wskutek tego lek ten może być podawany doustnie, przy czym dawka wynosi początkowo 1 g, a następne dawki podtrzymujące od 0,5 do 1 g co 4 godziny.

Analogiem pirydynowym pronestylu o podobnych właściwościach farmakodynamicznych jest:

AMBONESTYL

Amid dwuetyloaminoetylowy kwasu izonikotynowego.

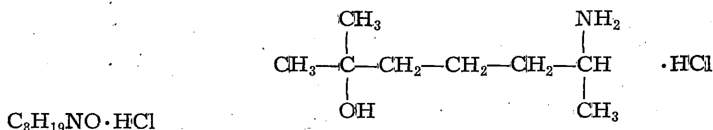


$C_{12}H_{19}ON_3$

W leczeniu niemiarowości akcji serca lek ten ma przewagę nad chinidyną i nad amidem prokainowym. W przypadku nagłym może on być podany szybko i w dużej dawce. Jest to lek o szerokiej rozpiętości terapeutycznej, która pozwala na zastosowanie go przy operacjach serca.

HEPTAMINOL

Cortensor. Chlorowodorek 6-amino-2-metyloheptan-2-olu.



$C_8H_{19}NO \cdot HCl$

Lek ten wzmacnia skurcze mięśnia sercowego, nie powodując nadmiernego wzrostu ciśnienia krwi. Podtrzymuje on działanie glikozydów naparstnicy. Działanie leku występuje szybko, a sam lek nie ulega kumulacji. Podaje się go doustnie i pozajelitowo. Należy do środków tonizują-

cych czynność serca i krążenia. Zajmuje on pośrednie miejsce pomiędzy właściwymi lekami sercowymi a silniejszymi wazopresorami o przeważającym centralnym działaniu sympatykomimetykami. Dawkuje się go doustnie w ilości 150—600 mg dziennie, pozajelitowo, dożylnie, domięśniowo, dosercowo 250 do 1000 mg.

XI. LEKI MOCZOPĘDNE — DIURETYKI

Środki moczopędne — *diuretica* — są to leki powodujące wzmożone wydalanie moczu. Gospodarka wodno-solna w ustroju regulowana jest głównie przez nerki. Czynność tę wykonują one za pomocą nefronów, to jest jednostek funkcyjnych nerek składających się z kłębków Malpighiego *(glomeruli)*, oraz kanalików krętych *(tubuli)*. Wydalanie moczu przez nerki — diureza, odbywa się w ten sposób, że z krwi, przepływającej pod ciśnieniem tętniczym około 50 do 60 mm Hg przez kłębki nerkowe, odsączony zostaje bezbiałkowy ultrafiltrat, zawierający wszystkie rozpuszczone krystaloidowe części składowe krwi, i to w tym samym stosunku, w jakim występują one we krwi. Ilość tego ultrafiltratu — moczu pierwotnego, jest bardzo duża. Oblicza się, że u człowieka zdrowego wynosi ona przeciętnie 125 ml/min. dla obu nerek. Powstały w kłębkach ultrafiltrat przechodzi następnie przez kanaliki kręte, gdzie następuje resorpcja zwrotna, której ulega 100% glikozy, znajdującej się w moczu pierwotnym, 98% wody, jonów sodu i chloru, 50% mocznika. Tiosiarczan sodowy w ogóle nie ulega resorpcji w kanalikach.

Z mechanizmu tworzenia się moczu wynika, że na diurezę wpłynąć można przez:

1) zwiększenie filtracji w kłębuszkach nerkowych,
2) zmniejszenie resorpcji zwrotnej w kanalikach krętych.

W procesie tworzenia się i wydalania moczu bierze udział układ fermentów. Związki hamujące czynność fermentów mogą również wpływać na diurezę.

Pod względem chemicznym leki diuretyczne można podzielić w następujący sposób:

1) pochodne ksantyny,
2) związki rtęci,
3) sulfonamidy,
4) aminouracyle,
5) leki zakwaszające,
6) leki o działaniu osmotycznym,
7) hormony o działaniu moczopędnym.

1. POCHODNE KSANTYNY

Do tej grupy leków moczopędnych należą alkaloidy: kofeina, teobromina i teofilina oraz niektóre syntetyczne pochodne ksantyny.

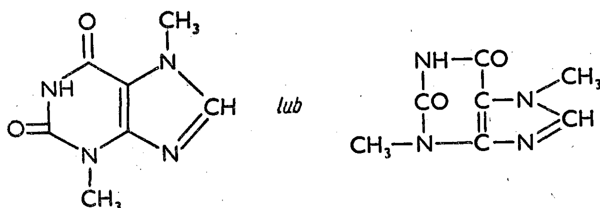
Mechanizm działania moczopędnego tej grupy leków nie jest jeszcze dokładnie poznany. Przyjmuje się, że powodują one przekrwienie nerek,

wskutek czego podnosi się ciśnienie filtracyjne w kłębkach nerkowych, a więc i ilość filtratu — moczu pierwotnego. Z drugiej strony pochodne ksantyny hamują resorpcję zwrotną wody, jonów sodu i chloru w kanalikach krętych.

Kofeina, teobromina i teofilina mają podobną budowę chemiczną, wskutek tego mają takie samo działanie farmakodynamiczne. Różnią się one między sobą ilością grup metylowych, związanych z atomami azotu oraz rozmieszczeniem tych grup w cząsteczce. Wpływa to na siłę działania farmakodynamicznego. Wszystkie te alkaloidy mają działanie moczopędne, jednak jako diuretyki w lecznictwie znalazły zastosowanie tylko dwa: teobromina i teofilina. Są one silniejszymi diuretykami od kofeiny oraz słabsze od niej w działaniu pobudzającym centralny układ nerwowy.

TEOBROMINA — *THEOBROMINUM*

3,7-Dwumetyloksantyna. 3,7-Dwumetylo-2,6-dwuoksypuryna. (FP III).



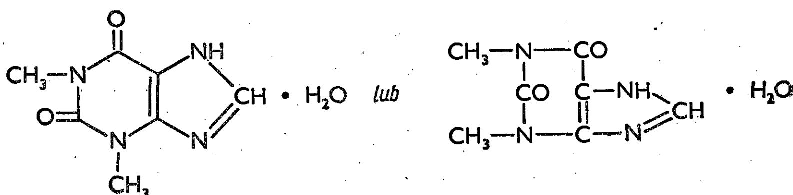

$C_7H_8O_2N_4$

Biały, drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 1300 częściach wody, w około 150 częściach wody wrzącej. Trudno rozpuszcza się w spirytusie 95° (1 : 4100), w 4300 częściach alkoholu benzylowego, w 6700 częściach chloroformu, w 100 częściach chloroformu wrzącego. Nie rozpuszcza się w benzenie. W temp. 290° sublimuje nie stapiając się.

Teobrominę wykrył Woskriesienski w r. 1842. Otrzymuje się ją przez ekstrakcję z łusek kakaowych. Podaje się ją doustnie w dawce 0,3 do 0,6 g dziennie.

TEOFILINA — *THEOPHYLLINUM*

Theocin. 1,3-Dwumetyloksantyna. 1,3-Dwumetylo-2,6-dwuoksypuryna. (FP III).

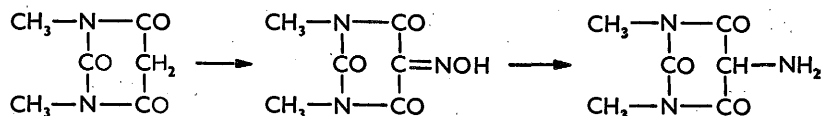



$C_7H_8O_2N_4 \cdot H_2O$

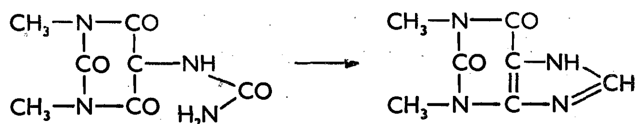
Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. W wodzie rozpuszcza się w stosunku 1 : 120, łatwiej w wodzie wrzącej. Rozpuszcza się w 80 częściach spirytusu, łatwiej w spirytusie wrzącym. Słabo rozpuszcza się w chloroformie. Krystalizuje z 1 cząsteczką wody. Temp. topn. 270—274°.

W odróżnieniu od teobrominy i kofeiny teofilina w roztworze alkalicznym tworzy z jonami miedziowymi rozpuszczalny w wodzie, charakterystyczny związek sprzężony. Roztwór taki (zol) pozostawiony w spokoju przechodzi w galaretę (żel), która po wstrząśnięciu przechodzi z powrotem w zol (reakcja Klimka). Zjawisko to, znane pod nazwą tiksotropii, można powtarzać dowolnie często. Teofilina stapia się dając żółtą ciecz, która przy dalszym ogrzewaniu sublimuje tworząc biały nalot.

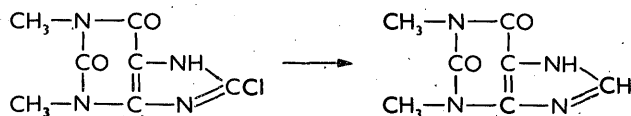
Teofilina wykryta została w 1888 roku przez Kossela w liściach herbaty. Syntetycznie można ją otrzymać z kwasu N,β-dwumetylobariturowego, który działaniem kwasu azotawego przeprowadza się w kwas dwumetylowiolurowy, a ten redukowany jodowodorem daje dwumetylouramil:



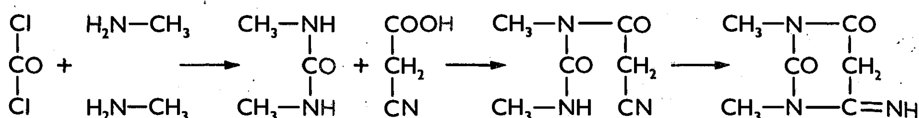
Dwumetylouramil pod działaniem kwasu cyjanurowego przekształca się w kwas dwumetylopseudomoczowy, a ten w obecności stopionego kwasu szczawiowego kondensuje się do kwasu dwumetylomoczowego:



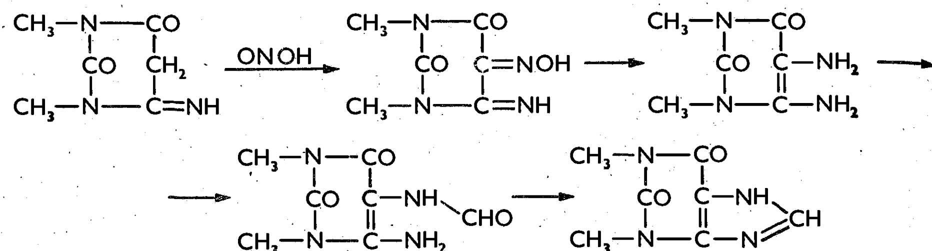
Otrzymana pochodna działaniem pięciochlorku fosforu przechodzi w chloroteofilinę, która redukowana jodowodorem przechodzi w teofilinę:



Teofilinę można otrzymać również metodą W. Traube przez kondensację metyloaminy z fosgenem. Powstały dwumetylomocznik symetryczny poddany działaniu kwasu cyjanooctowego w roztworze pirydynowym w obecności tlenochlorku fosforu przekształca się w cyjanoacetylodwumetylomocznik, który natychmiast przechodzi w 1,3-dwumetylo-4-imino-2,6-dwuoksypirymidynę:



Otrzymany związek rozpuszczony w roztworze azotynu sodowego i zadany kwasem octowym daje pochodną izonitrozową, która redukowana siarczkiem amonowym przekształca się w 1,3-dwumetylo-4,5-dwuamino-2,6-dwuoksypirymidynę. Powstały związek gotowany z 90% kwasem mrówkowym przekształca się w pochodną formylową, a ta z kolei po ogrzaniu do 250—260° przechodzi w teofilinę.

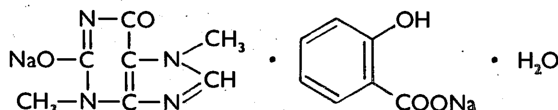


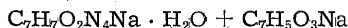
Jest to najsilniejszy diuretyk z dwumetyloksantyn. Podaje się go doustnie w dawce 0,06 do 0,2 g 3 do 4 razy dziennie. Zwiększa ona wydalanie diuretyków rtęciowych przez nerki i wskutek tego osłabia ich działanie toksyczne. Z tego względu bywa dodawana do diuretyków rtęciowych przy ich stosowaniu w postaci zastrzyków.

Zastosowanie teofiliny ogranicza to, że jest ona źle znoszona przez chorego i wskutek tego może być podana w stosunkowo mniejszej dawce. Lepiej znoszona jest teobromina, lecz jest ona trudno rozpuszczalna. Zwiększenie rozpuszczalności teobrominy osiągnięto przez łączenie jej z innymi związkami. Pochodne takie są dobrze rozpuszczalne w wodzie. Do tych pochodnych należą:

DIURETYNA — *DIURETINUM*

Salicylan teobrominosodowy. Teobrominian sodowy z salicylanem sodowym. *Theobromino-Natrium salicylicum.* (FP III).





$C_7H_7O_2N_4Na \cdot H_2O + C_7H_5O_3Na$

Biały, bezpostaciowy proszek bez zapachu, o słodkawo-słonym nieco ługowatym smaku. Rozpuszcza się w 1 części wody, dając roztwór bezbarwny, przezroczysty lub mętnawy.

Diuretyna jest mieszaniną teobrominianu sodowego i salicylanu sodowego. Otrzymuje się ją przez rozpuszczenie teobrominy i salicylanu sodowego w wodno-alkoholowym roztworze wodorotlenku sodowego. Po odparowaniu do sucha otrzymuje się preparat, który powinien zawierać nie mniej niż 46% i nie więcej niż 48,5% teobrominy oraz nie więcej niż 38% salicylanu sodowego.

Lek ten podaje się doustnie w dawce 0,6 do 1,2 g.

TEOBROMINIAN SODOWY Z OCTANEM SODOWYM — *THEOBROMINUM NATRICUM ET NATRII ACETAS*

Agurin. Theonacet.

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu lub prawie bez zapachu, o smaku słonym, gorzkim. Rozpuszcza się w około 1,5 częściach wody, trudno rozpuszcza się w spirytusie 95°, praktycznie nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

Jest to mieszanina w przybliżeniu równocząsteczkowa soli sodowej teobrominy i octanu sodowego. Jest to preparat higroskopijny, wiąże dwutlenek węgla z powietrza, uwalniając przy tym teobrominę.

Stosuje się go tak samo jak i teobrominę, podaje się go doustnie w dawce 0,5 g.

CALCIUM-DIURETIN

Theocalcin. Theobrocal. *Theobrominae Calcii Salicylas.*

Biały proszek bez zapachu, o smaku ługowatym. Łatwo rozpuszcza się w wodzie. Mieszanina soli wapniowej teobrominy i salicylanu wapniowego. Lek moczopędny, stosowany doustnie w dawce 0,5 do 1 g trzy razy dziennie.

Wszystkie te sole podwójne ulegają w wodzie hydrolizie i mają silnie alkaliczną reakcję, wskutek tego nie mogą być podawane w postaci zastrzyków. Takie samo znaczenie ma:

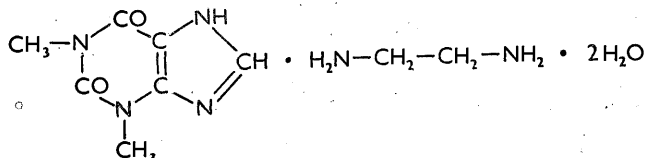
TEOFILINIAN SODOWY Z OCTANEM SODOWYM — *THEOPHYLLINUM NATRICUM ET NATRII ACETAS*

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim i słonym. Rozpuszcza się w 25 częściach wody, słabo rozpuszcza się w spirytusie 95°. Praktycznie nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

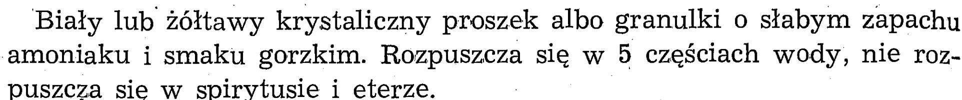
Jest to mieszanina soli sodowej teofiliny i octanu sodowego w stosunku w przybliżeniu równocząsteczkowym. Z powietrza pobiera powoli dwutlenek węgla i uwalnia teofilinę. Jest to lek moczopędny o silniejszym działaniu od teobrominy, jednakże ma on pobudzające działanie na centralny układ nerwowy i wskutek tego może powodować bezsenność. Podaje się go domięśniowo w dawce 0,5 g.

EUFILINA — *EUPHYLLINUM*

Aminofilina. Teofilinoetylenodwuamina. *Theophyllinum cum aethylendiamino.* (FP III).



$C_{16}H_{24}O_4N_{10} \cdot 2H_2O$



Biały lub żółtawy krystaliczny proszek albo granulki o słabym zapachu amoniaku i smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 5 częściach wody, nie rozpuszcza się w spirytusie i eterze.

Związek ten otrzymuje się przez zmieszanie równocząsteczkowych wodnych roztworów teofiliny i etylenodwuaminy i odparowanie roztworu do sucha. Otrzymany preparat powinien zawierać nie mniej niż 71,5% i nie więcej niż 78,5% bezwodnej teofiliny.

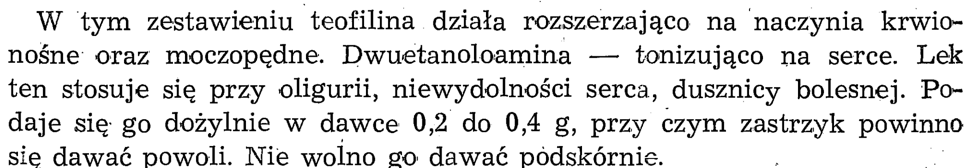
Eufilina ma podobne zastosowanie do teofiliny, jest ona jednak łatwiej rozpuszczalna. Stosuje się ją w przypadku puchliny pochodzenia sercowego lub nerkowego. Rozszerza ona naczynia wieńcowe serca i wskutek tego ma również zastosowanie w leczeniu dusznicy bolesnej. Podaje się ją doustnie; bardziej skuteczne są zastrzyki dożylne lub domięśniowe. Stosowane dawki 0,1 do 0,5 g.

DERIPHYLLIN

Teofilina z dwuetanoloaminą

CH₃—N(CO)C(NH)CH • HN(CH₂—CH₂—OH)(CH₂—CH₂—OH)

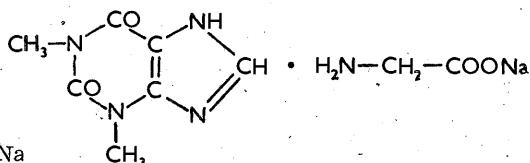
$C_7H_8O_2N_4 \cdot C_4H_{11}O_2N$



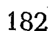
W tym zestawieniu teofilina działa rozszerzająco na naczynia krwionośne oraz moczopędne. Dwuetanoloamina — tonizująco na serce. Lek ten stosuje się przy oligurii, niewydolności serca, dusznicy bolesnej. Podaje się go dożylnie w dawce 0,2 do 0,4 g, przy czym zastrzyk powinno się dawać powoli. Nie wolno go dawać podskórnie.

TEOFILINA Z GLICYNIANEM SODOWYM

Cinaphyl. Dorsaphyllin. Glynazan. Glytheonate. Synophylate. Theoglycinate.



$C_7H_8O_2N_4 \cdot C_2H_4O_2NNa$

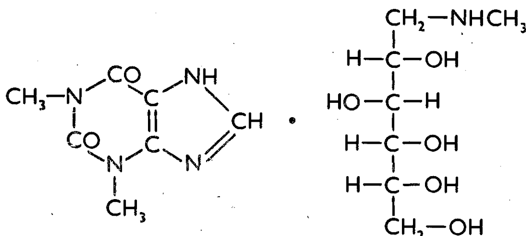


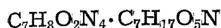
Biały proszek bez zapachu, o charakterystycznym gorzkim smaku teofiliny. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie. Kwasy rozkładają go.

Związek ten ma działanie rozpuszczalnych związków teofiliny. Ma jednak przewagę nad teofiliną, gdyż jest bardziej trwały na powietrzu. Wprowadzony doustnie w mniejszym stopniu drażni śluzówki żołądka, wskutek tego może być podany w większej dawce. Stosuje się go doustnie w dawce 0,3 do 1 g co 4 lub 6 godzin, najlepiej po jedzeniu.

GLUCOPHYLLIN

Teofilina z N-metyloglukaminą.





$C_7H_8O_2N_4 \cdot C_7H_{17}O_5N$

Preparat ten ma takie samo działanie jak i eufilina. Działa on rozszerzająco na naczynia obwodowe oraz pobudzająco na mięsień sercowy. Podaje się go doustnie w dawce 0,15 do 0,75 g trzy lub cztery razy dziennie po jedzeniu. Stosowany może być tylko w ciągu kilku dni, po czym musi nastąpić przerwa 1—2-dniowa. Domięśniowo stosuje się dawki 0,75 g, a dożylnie 0,36 do 0,75 g, przy czym zastrzyk dożylny musi być podawany bardzo wolno.

TEOFILINIAN CHOLINY

Choledyl. Oxtriphyllin.

Biały, krystaliczny proszek. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie. 1% wodny roztwór ma pH około 10.

Otrzymuje się go przez łączenie teofiliny z choliną, która jako czwartorzędowa zasada amoniowa reaguje silnie alkalicznie i wskutek tego może tworzyć związki typu soli ze słabo kwaśnie reagującą teofiliną.

Cholina terapeutycznie nie ma znaczenia. Działa ona jednak jako czynnik tworzący sole, względnie analogicznie do etylenoduaminy, ułatwia rozpuszczanie się teofiliny.

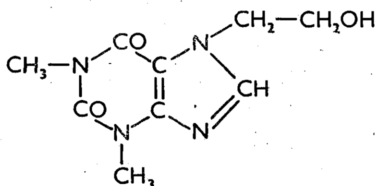
Jest to związek o stałym składzie. Podaje się go doustnie w przypadku astmy, schorzeń naczyń wieńcowych serca oraz przy obrzęku pochodzenia sercowego — w celu otrzymania łagodnej diurezy. Nie ma on działania drażniącego nawet przy wyższym dawkowaniu.

Pochodne ksantyny są stosunkowo słabymi diuretykami o niestałym działaniu. Są one na ogół słabo rozpuszczalne w wodzie, utrudnia to ich

stosowanie. Dla zwiększenia rozpuszczalności łączy się je z pewnymi substancjami. Obecnie do lecznictwa wprowadza się rozpuszczalne pochodne teofiliny i teobrominy, w których jedna z grup metylowych zastąpiona zostaje przez podstawnik zawierający grupę wodorotlenową. Do takich pochodnych należą:

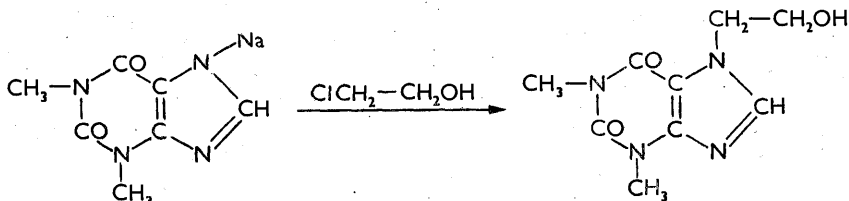
CORDALIN

7-Hydroksyetyloteofilina.



$C_9H_{12}O_3N_4$

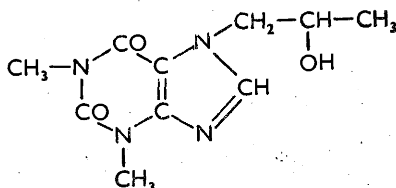
Związek ten otrzymuje się działaniem etylenochlorohydryny na sól sodową teofiliny:



Kordalina roszerza naczynia wieńcowe serca. Działanie to występuje już po kilku minutach po zastrzyku. Wzmacnia to i przyspiesza działanie glikozydów sercowych. Stosuje się ją w przypadku oligurii, niewydolności mięśnia sercowego, dusznicy bolesnej. Podaje się ją w postaci zastrzyków dożylnych wykonywanych powoli, w dawce odpowiadającej 0,2 g teofiliny (0,226 g). W tych samych dawkach podaje się ją domięśniowo lub podskórnie. Doustnie w dawce 0,05 do 0,15 g trzy razy dziennie z wodą po jedzeniu.

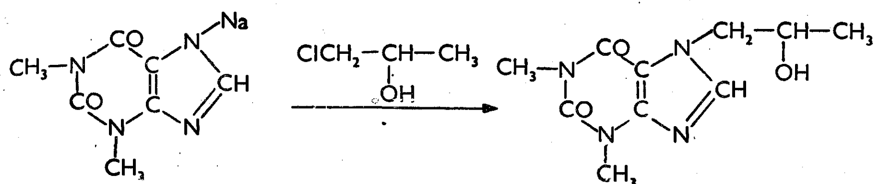
PUROFILINA — *PUROPHYLLIN*

7β-Hydroksypropyloteofilina.



$C_{10}H_{14}O_3N_4$

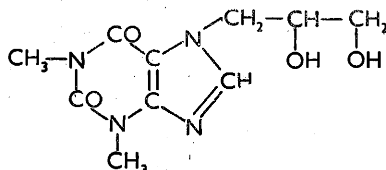
Otrzymuje się ją działaniem alkoholu chloroizopropylowego na sól sodową teofiliny:



Jest to związek łatwo rozpuszczalny w wodzie, trwały i lepiej znoszony jest przez ustrój aniżeli teofilina, a działa od niej silniej. Lek ten ma właściwości broncholityczne. W połączeniu z innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne stosowany bywa w leczeniu astmy sercowej, przy uszkodzeniach mięśnia sercowego, przy niedostatecznym przekrwieniu wieńcowym.

NEOFILINA — *NEOPHYLLIN*

Neothylline. Glyphyllinum. Hyphyllin. Dyphyllin. Neutraphylline. Dwuhydroksypropyloteofilina. 1,2,3,6-Czterohydro-1,3-dwumetylo-7-(2',3'-dwuhydroksypropylo)-2,6-puryno-dion.

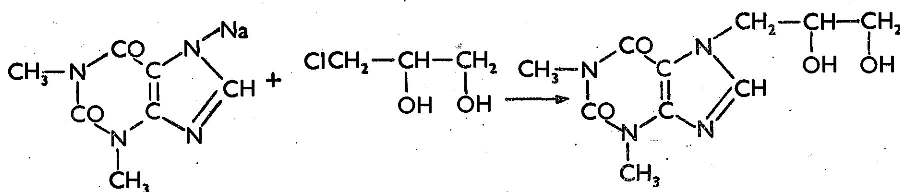




$C_{10}H_{14}O_4N_4$

Biały, bezpostaciowy proszek prawie bez zapachu, o smaku bardzo gorzkim. Rozpuszcza się w 10 częściach wody (teofilina w 120), w około 320 częściach alkoholu absolutnego, w 54 częściach spirytusu, prawie nie rozpuszcza się w eterze. Roztwory wodne mają odczyn obojętny lub słabo kwaśny. Temp. topn. 160—163°.

Neofilinę otrzymuje się przez zastąpienie atomu wodoru w pozycji 7 teofiliny grupą dwuhydroksypropylową. Dokonuje się tego działaniem chlorohydryny glicerynowej na sól sodową teofiliny:

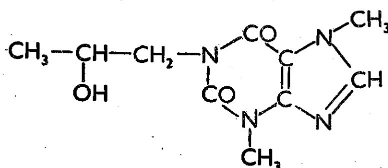


Związek ten ma przewagę nad teofiliną i aminofiliną, ponieważ jest znacznie łatwiej rozpuszczalny w wodzie, przy czym otrzymane roztwory mają pH w pobliżu optimum fizjologicznego (około 6). Jest to związek trwały, nie ulega zmianom podczas gotowania, może więc być sterylizowany. Z alkaloidami i glikozydami miesza się dobrze.

Stosuje się ją jako środek moczopędny, tak jak teofilinę lub aminofilinę. Podaje się ją doustnie w dawce 0,2 g trzy razy dziennie.

CORDABROMIN

1-β-Hydroksypropyloteobromina.



$C_{10}H_{14}O_3N_4$

Wprowadzenie podstawnika w pozycji 1 do cząsteczki teobrominy daje pochodną łatwo rozpuszczalną w wodzie (około 40%). Otrzymane roztwory są słabo kwaśne, wskutek czego preparat może być podany drogą dożylną, domięśniową lub podskórną. Pod względem farmakodynamicznym otrzymana pochodna zachowuje się jak teobromina: rozszerza naczynia wieńcowe serca i powoduje lepsze ukrwienie, a przez to podnosi sprawność serca. Działanie centralnie pobudzające jest tutaj znacznie słabsze niż u teofiliny. Właściwości diuretyczne w tym przypadku są niestałe na skutek słabego podniesienia przekrwienia nerek.

Kordabromina stosowana jest w niewydolności mięśnia sercowego i naczyń wieńcowych, przy zawale serca. Podaje się dożylnie, domięśniowo lub podskórnie w dawce 0,3 do 0,9 g dziennie. Doustnie w dawce 0,125 do 0,375 g.

2. DIURETYKI RTĘCIOWE

Właściwości moczopędne związków rtęci wykryte zostały w XVI wieku przez Paracelsusa. Pierwszym związkiem rtęci, zastosowanym w tym celu, był kalomel, który jednak nie utrzymał się w lecznictwie jako diuretyk ze względu na swoje silne działanie przeczyszczające. Obecnie organiczne pochodne rtęci należą do związków wywołujących najsilniejszą diurezę.

Mechanizm działania moczopędnego pochodnych rtęci nie jest jeszcze dokładnie poznany. Przyjmuje się, że efekt terapeutyczny wywołują one na skutek chwilowego zahamowania w kanalikach krętych resorpcji zwrotnej wody i pewnych elektrolitów.

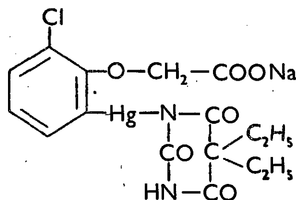
W późniejszych badaniach stwierdzono, że diureza wywołana przez związki rtęci może być szybko i całkowicie wstrzymana przez wprowadzenie dwumerkaptopropanolu (BAL). Stąd należy wnioskować, że diuretyki rtęciowe mogą wpływać na pewne enzymy zawierające w swej grupie prostetycznej pewne ugrupowania funkcyjne, jak np. aminowa,

sulfohydrylowa. Zablokowanie tych ugrupowań, zwłaszcza sulfohydrylowego, przez związki rtęci powoduje zahamowanie czynności enzymu. Ponieważ enzymy biorą udział w procesach diuretycznych, przeto zahamowanie czynności ich może zwiększyć diurezę.

Do pochodnych organicznych rtęci, stosowanych w lecznictwie do wywołania diurezy, należą:

NOVASUROL

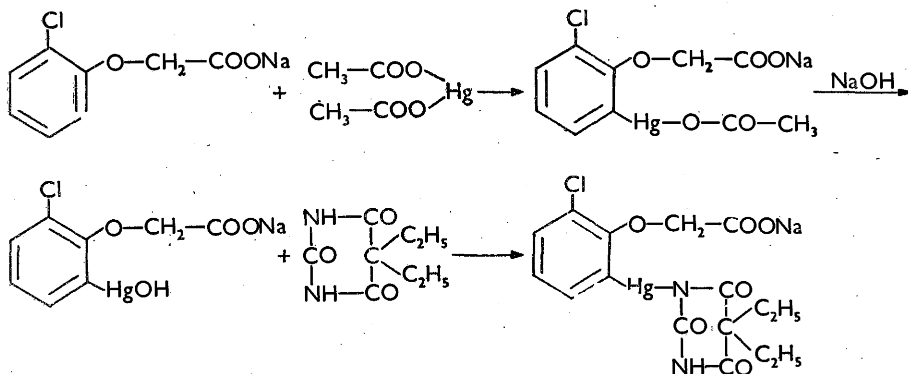
Merbaphen. Sól sodowo-rtęciowa kwasu o-chlorofenoksyoctowego w połączeniu z weronalem.



$C_{16}H_{16}O_6N_2NaHgCl$

Biały proszek łatwo rozpuszczający się w wodzie, nie rozpuszcza się w spirytusie i eterze. Zawiera około 34% rtęci. Roztwory wodne są słabo alkaliczne wobec lakmusu. Nie wytrąca albuminy.

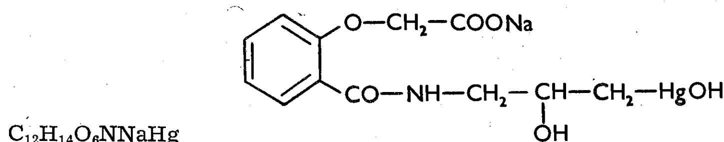
Związek ten wprowadzono w r. 1917 jako lek przeciwkiłowy. Otrzymuje się go działaniem octanu rtęciowego na chlorofenoksyoctan sodowy. Powstały w tej reakcji związek zmydla się ługiem sodowym, a następnie kondensuje z weronalem:



Lek o właściwościach przeciwkiłowych, stosowany jako diuretyk przy obrzękach pochodzenia sercowego. Wydalanie rtęci z ustroju jest wolne i dlatego przy długotrwałym podawaniu preparatu mogą wystąpić objawy zatrucia rtęcią. Podaje się go na ogół w postaci zastrzyków domięśniowych 10% roztworu, w dawce 0,5 do 2 ml.

NEPTAL

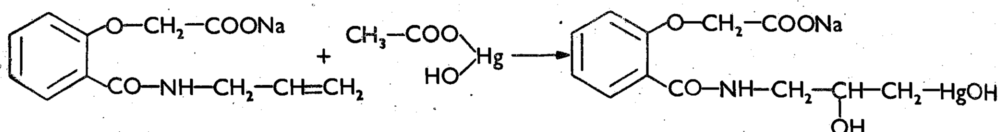
Mercuderamid. Hydroksymerkuropropanolamid kwasu salicylooctowego.



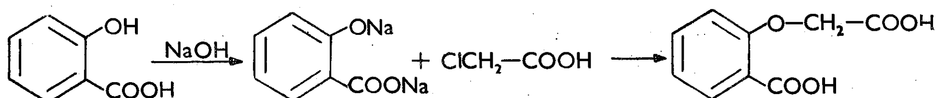
$C_{12}H_{14}O_6NNaHg$

Biały lub lekkokremowy proszek smaku gorzkiego. Nie rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, eterze. Łatwo rozpuszcza się w 0,1 n wodorotlenku sodowym oraz w roztworze chlorku sodowego i chlorku amonowego. Zawiera około 43% rtęci. Temp. topn. 200—205°.

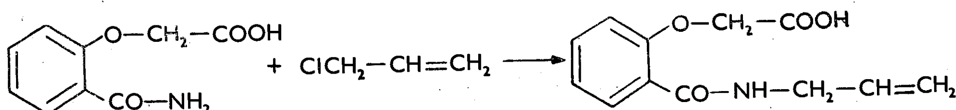
Otrzymuje się go działaniem zasadowego octanu rtęciowego na alliloamid kwasu salicylooctowego w obecności ługu sodowego.



Alliloamid kwasu salicylooctowego powstaje z kwasu salicylowego działaniem kwasu chlorooctowego:



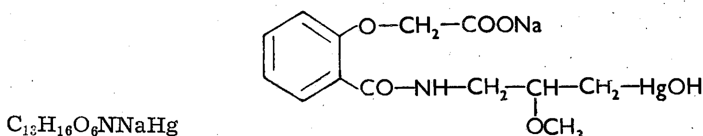
Powstały kwas salicylooctowy pod działaniem chloru, a następnie amoniaku, przekształca się w amid, który następnie łączy się z chlorkiem allilowym:



Lek o silnych właściwościach diuretycznych i stosunkowo słabej toksyczności. Podaje się go w postaci zastrzyków domięśniowych. Roztwory iniekcyjne zawierają 92 mg produktu rozpuszczonego w 1 ml chlorku amonowego.

MERSALYL — *MERSALYLUM*

Allyrgal. Salyrgan. Sól sodowa kwasu β-merkurohydroksy-γ-metoksypropyloamidosalicylooctowego.



$C_{13}H_{16}O_6NNaHg$

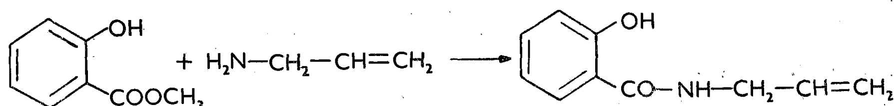
Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek bez zapachu, smaku gorzkiego. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 2 częściach alkoholu metylowego, w 3 częściach alkoholu etylowego. Nie rozpuszcza się w eterze, bardzo słabo w chloroformie. Zawiera 39,6% rtęci.

Związek wprowadzony do lecznictwa w r. 1924. Otrzymuje się go z bromku allilowego działaniem rodanku potasowego. Powstały w tej reakcji rodanek allilowy ogrzewany z rozcieńczonym kwasem solnym ulega hydrolizie dając alliloaminę:

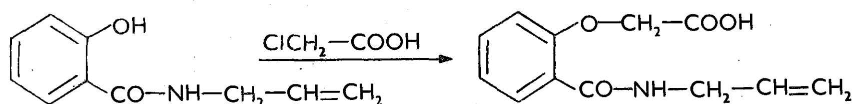


$$CH_2{=}CH{-}CH_2Br + KNCS = CH_2{=}CH{-}CH_2{-}NCS = CH_2{=}CH{-}CH_2{-}NH_2$$

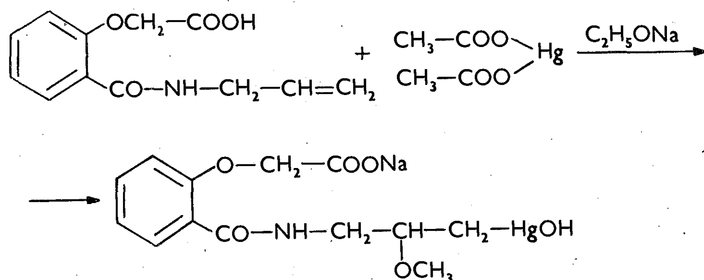
Otrzymany produkt ogrzewany z estrem metylowym kwasu salicylowego daje alliloamid kwasu salicylowego:



Powstały amid przeprowadza się działaniem kwasu chlorooctowego w alliloamid kwasu salicylooctowego:



Alliloamid kwasu salicylooctowego po dodaniu octanu rtęciowego w obecności etylanu sodowego przekształca się w mersalyl:

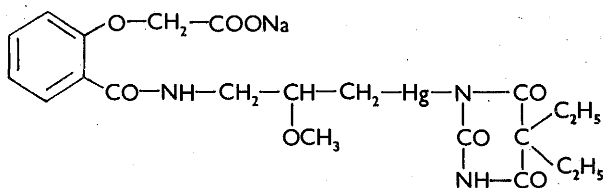


Jest to diuretyk działający bezpośrednio na nerki. Zwiększa wydalanie wody i jonów sodowych. Stosowany jest w leczeniu puchliny wodnej pochodzenia sercowego. Podaje się go domięśniowo lub dożylnie w postaci 10% roztworu wodnego. Zastrzyk wykonuje się 1 lub 2 razy w tygodniu w dawce 0,5 do 2 ml.

Związki rtęci należą do najbardziej rozpowszechnionych i najskuteczniejszych leków moczopędnych. Mają one podobną budowę chemiczną i są propyloamidami kwasów dwuzasadowych. Działanie moczopędne tych związków można podnieść przez wprowadzenie do ich cząsteczki teofiliny. Otrzymane wówczas pochodne mają mniejsze działanie miejscowo-drażniące. Do tego szeregu pochodnych należą:

MERKUZAL — *MERKUSALUM*

Salyrgan połączony z weronalem.

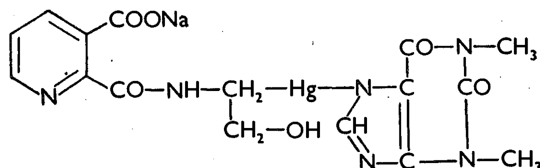


$C_{21}H_{26}O_8N_3NaHg$

Stosuje się go w postaci 10% roztworu w zastrzykach podskórnych lub domięśniowych w dawce 2 ml.

ESIDRON

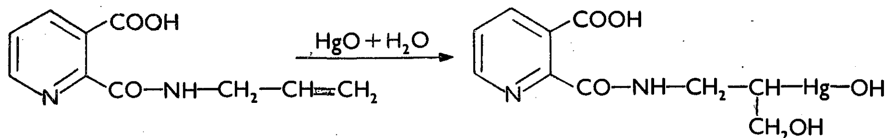
Sól sodowa kwasu chinolinomerkurohydroksypropyloamidoteofilinowego



$C_{17}H_{17}O_6N_6NaHg$

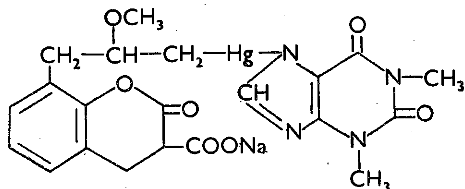
Biały lub lekkoszarawy proszek. Rozpuszcza się w wodzie. Temp. topn. 215° z rozkładem.

Otrzymuje się go działaniem octanu rtęciowego lub tlenku rtęciowego na alliloamid kwasu pirydynokarboksylowego:



Sól sodowa otrzymanej pochodnej łączy się z teofiliną, dając esidron. Podaje się go drogą dożylną w dawce 1 ml 10% roztworu. Zastrzyki wykonuje się dwa razy w tygodniu.

Cumertilin. Kwas 8-(2'-metoksy-3'-hydroksymerkuropropylo)-kumaryno-3-karboksylowy połączony z teofiliną. Kwas merkumallilowy z teofiliną.



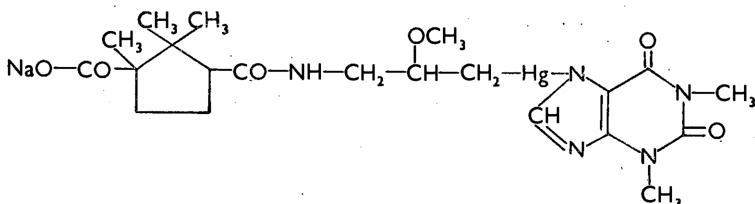
$C_{21}H_{21}O_7N_4NaHg$

Biały proszek rozpuszczalny w wodzie, zawiera około 41% rtęci.

Stosuje się w postaci zastrzyków w dawce 1 do 2 ml roztworu, zawierającego w 1 ml 132 mg preparatu i 11 mg teofiliny.

MERKUROFILINA — *MERCUROPHYLLIN*

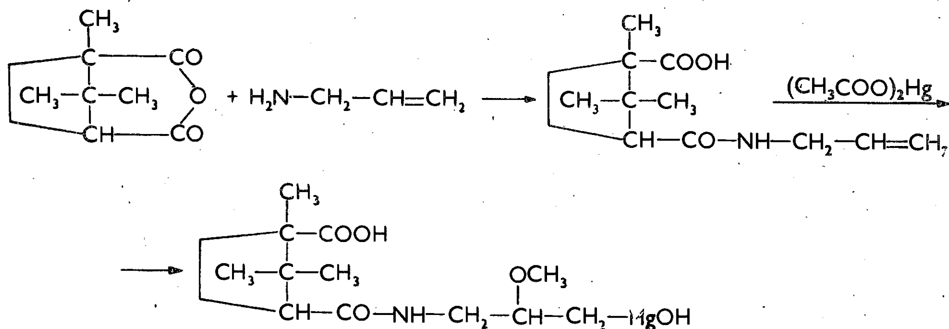
Novurit. Mercurin. Mercuzanthin. Sól sodowa kwasu 2'-metoksy-3'-hydroksymerkuropropyloamidokamforowego z teofiliną.



$C_{21}H_{30}O_6N_5NaHg$

Biały lub lekkożółtawy proszek bez zapachu. Rozpuszcza się łatwo w wodzie (1 : 5), rozpuszcza się w alkoholu. Roztwory wodne mają odczyn alkaliczny. Na powietrzu ciemnieje powoli i jest lekko higroskopijny.

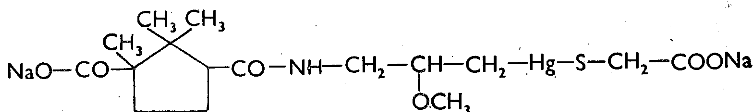
Otrzymuje się go działaniem alliloaminy na bezwodnik kwasu kamforowego. Otrzymana pochodna pod działaniem octanu rtęciowego w obecności etylanu sodowego przekształca się w 2-metoksy-3-acetoksymerkuripropyloamid kwasu kamforowego. Po odczepieniu grupy acetylowej powstaje nowurit:



Diuretyk mniej toksyczny od pochodnych rtęciowych pozbawionych związków purynowych. Obecność teofiliny podnosi resorpcję leku. Podaje się go drogą domięśniową lub dożylną. Roztwory iniekcyjne zawierają 135 mg preparatu w 1 ml, co odpowiada 38 mg rtęci.

MERCAPTOMERIN

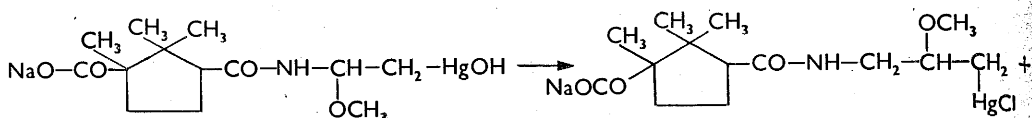
Thiomerin. Sól dwusodowa kwasu N-(3-karboksymetylomerkaptomerkuro)-metoksypropyloamidokamforowego.

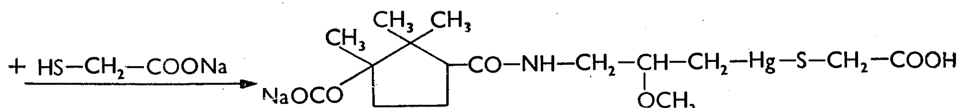


$C_{16}H_{25}O_6NNa_2HgS$

Biały, bezpostaciowy proszek. Rozpuszcza się łatwo w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu. Jest higroskopijny.

Otrzymuje się go z merkurofiliny, którą przeprowadza się najpierw w pochodną chlorową, a następnie łączy się z solą sodową kwasu tioglikolowego:



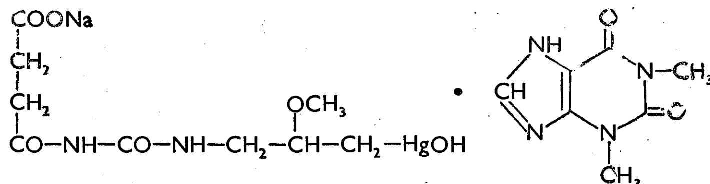


Lek ten ma podobne działanie i zastosowanie jak merkurofilina. Jest on jednak pozbawiony działania drażniącego na skutek wprowadzenia do cząsteczki grupy merkaptanowej i dlatego może być podawany drogą podskórnych zastrzyków. Stosowane dawki — 130 mg preparatu w 1 ml.

Roztwory merkaptomeryny są nietrwałe i dlatego winny być przygotowywane w chwili stosowania.

MERKUHYDRIN

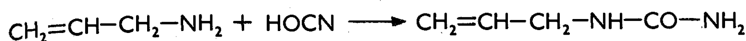
Meralluridum. Sól sodowa kwasu N-(2-metoksy-3-hydroksymerkuropropylo)-karbamidobursztynowego z teofiliną.

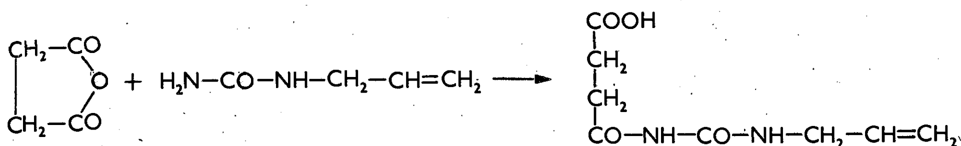


$C_9H_{15}O_6N_2NaHg \cdot C_7H_8O_2N_4$

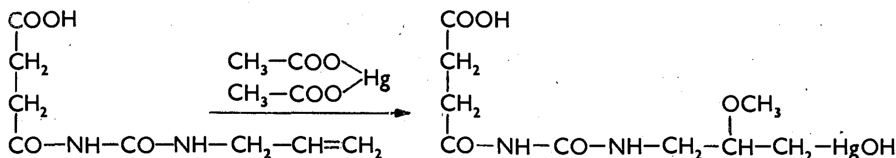
Biały lub lekkożółto zabarwiony proszek. Słabo rozpuszcza się w wodzie, nieco lepiej w wodzie gorącej. Rozpuszcza się w kwasie octowym lodowatym i w wodorotlenkach alkalicznych. Roztwory wodne są kwaśne wobec lakmusu.

Związek ten otrzymuje się przez kondensację alliloaminy z kwasem cyjanowym. Powstały allilomocznik tworzy z bezwodnikiem kwasu bursztynowego sukcynyloallilomocznik:





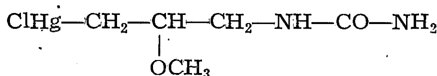
Otrzymany związek pod działaniem octanu rtęciowego w obecności etylanu sodowego przekształca się w odpowiednią pochodną, która z teofiliną tworzy merkuhydrynę:



Jest to diuretyk stosowany w przypadku puchliny pochodzenia sercowego i nerkowego. Podany domięśniowo rzadko wywołuje bóle i reakcje uboczne. Podaje się go w dawce 130 mg.

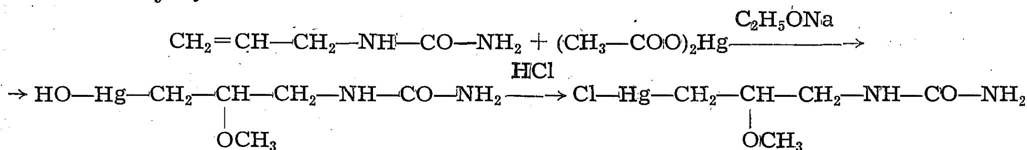
CHLORMERODRIN

Neohydrin. Katonil. 3-Chloromerkuro-2-metoksypropylomocznik.



Biały proszek bez zapachu, o smaku gorzkim, metalicznym. Rozpuszcza się 1,1% w wodzie. 0,5% wodny roztwór ma odczyn kwaśny: pH jego wynosi od 4,3 do 5,0. Dobrze rozpuszcza się w rozcieńczonym ługu sodowym, bardzo słabo w chloroformie. W spirytusie rozpuszcza się w ilości 0,56%. Na świetle i powietrzu jest trwały. Temp. topn. 145—155°.

Otrzymuje się go z allilomocznika działaniem octanu rtęciowego w obecności etylanu sodowego. Otrzymany produkt daje z chlorowodorem chloromerodrynę:



Związek ten podany *per os* jest najsilniejszym środkiem moczopędnym ze wszystkich znanych dotychczas diuretyków rtęciowych i z tego względu ma dużą wartość w leczeniu puchliny pochodzenia sercowego i nerkowego, w *ascites*, przy chorobach wątroby i w niektórych przypadkach podostrego i chronicznego zapalenia nerek. Podaje się go doustnie w dawkach 18,3 mg (=10 mg Hg) do 73,2 mg (=40 mg Hg) dziennie.

3. SULFONAMIDY O DZIAŁANIU MOCZOPĘDNYM

Przy stosowaniu sulfonamidów jako chemoterapeutyków spostrzeżono, że wywierają one również działanie moczopędne. Wywołują one ogólną kwasicę i prowadzą do wytwarzania moczu alkalicznego. Właściwości takie spostrzeżono u sulfanilamidu, jednakże jego działanie moczopędne jest stosunkowo słabe. Podstawienie grupy sulfonamidowej usuwa działanie moczopędne, a więc grupa sulfonamidowa u związków moczopędnych nie może być podstawiona.

Mechanizm działania moczopędnego sulfonamidów polega na hamowaniu czynności karboanhydrazy nerkowej, fermentu, mającego decydujące znaczenie w zachowaniu równowagi kwas/zasada. Procesy biochemiczne w normalnych warunkach odbywają się w następujący sposób: dwutlenek węgla powstający w komórkach kanalików krętych zostaje natychmiast związany z wodą i przeprowadzony w kwas węglowy:



$$CO_2 + H_2O = H_2CO_3$$

Reakcja ta jest katalizowana przez karboanhydrazę. Powstały kwas węglowy ulega dysocjacji na anion wodorowęglanowy i kation wodorowy. Kation wodorowy dyfunduje następnie do kanalików krętych i zakwasza mocz pierwotny. Z moczu pierwotnego, z kanalików, następuje dyfuzja jonów sodowych do komórek nerkowych, gdzie wiążą się z jonami wodorowęglanowymi i w postaci wodorowęglanu sodowego przechodzą do krwi. Jony sodowe mogą powstawać w różnych procesach biochemicznych: wydzielony jon wodorowy przekształca Na_2HPO_4, przesączony w kłębkach, do NaH_2PO_4. Proces ten dostarcza jonów sodowych. W braku $NaHCO_3$ lub Na_2HPO_4 w płynie kanalikowym wymiana jonów wodorowych i sodowych kończy się samorzutnie. Wymiana jonów wodorowych na jony sodowe z chlorku sodowego prowadzi do powstania silnego kwasu solnego. Jeżeli płyn kanalikowy staje się kwaśny, wówczas komórki kanalików wytwarzają NH_3, który dyfunduje do płynu kanalikowego i reaguje z jonem wodorowym, tworząc NH_4^+. W ten sposób tworzenie się amoniaku pozwala na stałą wymianę jonów wodorowego i sodowego.

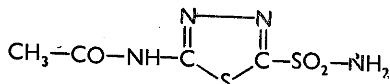
Przy zastosowaniu środków hamujących czynność karboanhydrazy synteza kwasu węglowego zostaje zwolniona, a tym samym zmniejszone tworzenie się jonów wodorowych, a więc i zahamowanie wymiany jonów

sodowych, które opuszczają ustrój wraz z moczem; mocz staje się alkaliczny i występuje diureza.

Do diuretyków sulfonamidowych o podobnym mechanizmie działania należą:

DIAMOX

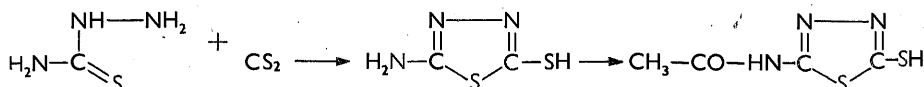
Acetazole. Acetazolamide. Natrionex. 2-Acetamido-1,3,4-tiadiazolo-5-sulfonamid.



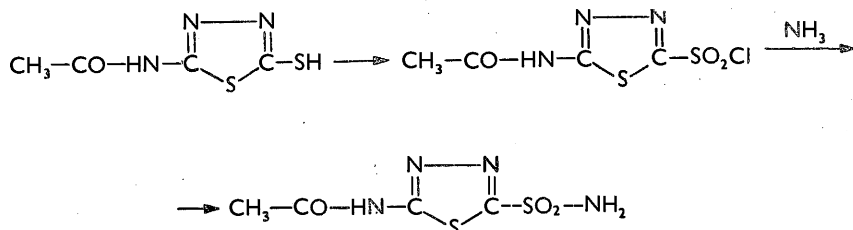
$C_4H_6N_4O_3S_2$

Biały proszek o temp. topn. 258 — 259°.

Do lecznictwa wprowadzony w r. 1952. Otrzymuje się go z tiosemikarbazydu, który kondensuje się z dwusiarczkiem węgla w roztworze pirydynowym i w temp. 140 — 150°. Powstały w tej reakcji 2-amino-1,3,4--tiadiazolo-5-tiol acetylowany bezwodnikiem octowym w obecności octanu sodowego przekształca się w 2-acetyloamino-1,3,4-tiadiazolo-5-tiol:



Otrzymaną pochodną po zawieszeniu w 33% kwasie octowym i oziębieniu do 0° poddaje się działaniu chloru. W tych warunkach powstaje odpowiedni chlorek sulfurylu, który pod działaniem amoniaku przekształca się w diamoks:



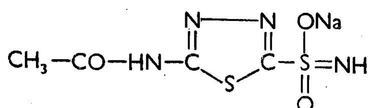
Diamoks nie ma działania bakteriostatycznego. Jest to silny środek moczopędny, stosowany w przypadku obrzęku pochodzenia sercowego. Oddaje on także usługi w przypadku jaskry *(glaucoma)* oraz w padaczce. Maksimum działania występuje po upływie 6 godzin od chwili podania. Powoduje on wydalanie wody oraz jonów sodowych i wodorowęglanowych (Na^+ i HCO_3^-). Pociąga to za sobą wystąpienie acidozy. Ponieważ w przypadku acidozy diamoks nie wykazuje działania, przeto występująca w trakcie kuracji acidoza wstrzymuje działanie preparatu. Z tego powodu

diamoks podaje się w ciągu 2 dni, po czym następuje przerwa w kuracji na 2 dni, po upływie których diamoks może być znów podawany i również tylko w ciągu 2 dni. Podaje się go doustnie w dawce 250 mg trzy razy dziennie.

W przypadku, kiedy zachodzi potrzeba pozajelitowego zastosowania diamoksu, podaje się wtedy łatwiej rozpuszczalny preparat, jakim jest:

SÓL SODOWA DIAMOKSU — *DIAMOX-SODIUM*

Acetazole Sodium. Acetazolamide Sodium.

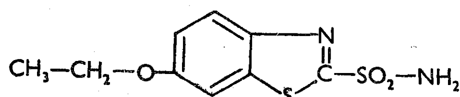



$C_4H_5N_4O_3S_2Na$

Sól tę podaje się domięśniowo lub dożylnie, lecz tylko w przypadkach, kiedy nie może być podana drogą doustną.

ETHOXZOLAMIDE

Cardrase. Winian 6-etoksybenzotiazolo-2-sulfonamid.



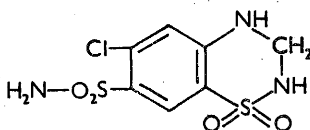

$C_9H_{10}N_2O_3S_2$

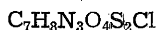
Środek moczopędny silniejszy w działaniu od diamoksu. Stosowany jest w obrzękach spowodowanych niewydolnością krążenia. Podawany razem z diuretykami rtęciowymi obniża znacznie ich dawkowanie. Podaje się go doustnie w dawce 62,5 do 125 mg po śniadaniu.

Lek ten obniża również ciśnienie śródgałkowe i wskutek tego jest stosowany w leczeniu jaskry. Podaje się go wówczas w dawce od 62,5 do 250 mg 2 do 4 razy dziennie.

HYDROCHLOROTIAZYD

Esidrex. Hydrosaluric. 6-Chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuhydro-1,2,4-benzotiadiazyny--1,1-dwutlenek.




$C_7H_8N_3O_4S_2Cl$

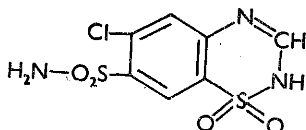
Sulfonamid o właściwościach moczopędnych. Powoduje wydalanie wody, jonów sodowych i chlorkowych. Wydalanie jonów potasowych jest

bardzo nieznaczne, tak że nie ma niebezpieczeństwa powstania hipokaliemii. Stosowany jest w przypadku puchliny pochodzenia sercowego i nerkowego. Podaje się wówczas w dawce 12,5 do 25 mg dziennie doustnie.

Esidreks ma również zastosowanie w chorobie nadciśnieniowej. Łączy się go wówczas z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi. Podaje się go w tych przypadkach w dawce 25 do 50 mg dziennie doustnie. Dawka innego leku obniżającego ciśnienie krwi może być zredukowana.

CHLOROTHIAZIDE

Chlotride. Diuril. Saluric. 6-Chloro-7-sulfonamido-1,2,4-benzotiazyny-1,1-dwutlenek.




$C_7H_6N_3O_4S_2Cl$

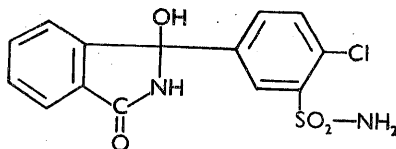
Związek ten zawiera w swojej cząsteczce niepodstawioną grupę sulfonamidową. Pierścień heterocykliczny benzotiazynowy zmniejsza resorpcję zwrotną jonów sodowego i chlorowego w kanalikach krętych.

Działanie tego związku zależy od zastosowanej dawki. Dawka mała (0,25 g) odpowiada związkom hamującym karboanhydrazę; dawki średnie (od 0,5 do 1,0) odpowiadają działaniem diuretykom rtęciowym podanym doustnie, zaś dawki większe (od 1,0 do 2,0) — diuretykom rtęciowym podanym pozajelitowo. Hamowanie karboanhydrazy jest ograniczone i wskutek tego nie istnieje niebezpieczeństwo powstania acidozy. Diureza występuje w ciągu 2 godzin i trwa 6 do 16 godzin.

Podaje się chlorotiazole przy obrzękach pochodzenia sercowego i nerkowego, w przypadkach kiedy diuretyki rtęciowe są przeciwwskazane.

HYGROTON

3-(m-Sulfonamido-p-chlorofenylo)-izoindolin-3-01-1-on.




$C_{14}H_{11}N_2O_4SCl$

Działanie moczopędne tego związku polega na hamowaniu resorpcji wstecznej i tylko w nieznacznym stopniu związane jest z hamowaniem karboanhydrazy. Środek moczopędny o przedłużonym działaniu, utrzymującym się ponad 72 godziny, a zatem diureza przebiega łagodnie. Podaje się doustnie w dawce 100 do 200 mg pierwszego dnia.

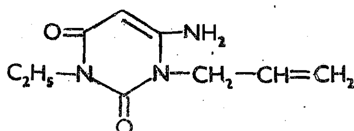
4. AMINOURACYLE

Z pochodnych aminouracyli zastosowanie znalazły tylko dwa: Aminometradin i Aminoisometradin jako diuretyki bezrtęciowe, podawane drogą doustną. Działanie farmakodynamiczne tych leków następuje na skutek zahamowania w kanalikach krętych resorpcji zwrotnej jonów sodowych i chlorowych, a wtórnie i wody. W przeciwieństwie do diuretyków sulfonamidowych, fermenty takie jak karboanhydraza lub dehydraza kwasu bursztynowego nie ulegają tutaj hamowaniu i wobec tego nie mają znaczenia. Także w tym przypadku nie następuje zmiana pH, jak to widzimy u diuretyków rtęciowych lub sulfonamidowych.

Do tej grupy diuretyków należą:

AMINOMETRADIN

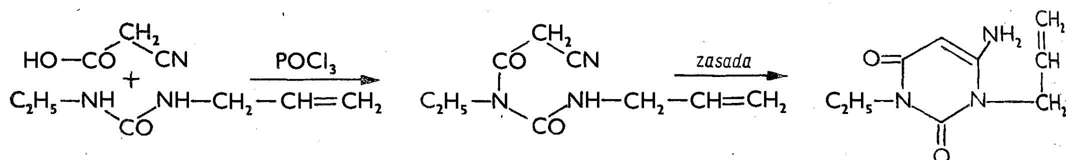
Katapyrin. Mictine. 1-Allilo-3-etylo-6-aminoczterohydropirymidynodion.



$C_9H_{13}N_3O_2$

Otrzymuje się go przez kondensację alliloetylomocznika z kwasem cyjanooctowym w roztworze pirydynowym lub w etylanie sodowym.

W tych warunkach powstaje najpierw cyjanoacetylomocznik, który pod wpływem alkalii przekształca się w odpowiedni aminouracyl:

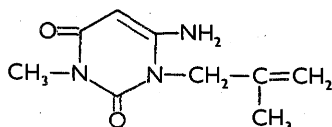


Środek moczopędny pozbawiony działania toksycznego. Przy jego stosowaniu nie spostrzeżono występowania ciężkich zaburzeń. Jednakże w 20 do 30% przypadków zauważono występowanie objawów podrażnienia żołądka, którym mogą towarzyszyć nudności i wymioty.

Podaje się go doustnie w dawkach 0,2 do 0,8 g dziennie w kilku porcjach podczas jedzenia. Można podawać go w tych samych dawkach co drugi dzień lub w ciągu trzech dni z następną 4-dniową przerwą.

AMINOISOMETRADIN

Amisometradin. Rolicton. 1-Metyloallilo-3-metylo-6-amino-1,2,3,4-czterohydropirymidyno-2,4-dion.



$C_9H_{13}N_3O_2$

Ta pochodna rzadziej wywołuje objawy nudności i to tylko u ciężko chorych. Stosuje się ją w przypadku puchliny pochodzenia sercowego i nerkowego, a także w tych przypadkach, kiedy diuretyki rtęciowe są przeciwwskazane.

5. DIURETYKI ZAKWASZAJĄCE

Mechanizm działania tej grupy diuretyków nie jest jeszcze dokładnie poznany. Wiadomo jest, że zmniejszenie pH krwi powoduje wystąpienie diurezy. Dla związania wody w ustroju duże znaczenie ma gospodarka solna (chlorku sodowego) w tkankach. Jeżeli usuniemy jony sodowe przez podawanie np. soli wapniowych lub magnezowych, tak aby one przeważały, wówczas pierwiastki te mogą działać odpęczniająco, uwalniając wodę, a więc moczopędnie. Na tej podstawie działają związki cząsteczkowe urotropiny, otrzymane przez P. Bouchereau z solami wapnia i magnezu. Na tej samej zasadzie działają preparaty radzieckie:

CALCEX

Preparat zawierający 33% urotropiny i 66% chlorku wapniowego. Odznacza się tym, że nie jest higroskopijny. Stosuje się go doustnie w dawce 0,5 g dwa razy dziennie.

CALCIGID

Preparat analogiczny, składający się z 2 cząsteczek urotropiny i 1 cząsteczki chlorku wapniowego oraz 10 cząsteczek wody krystalizacyjnej:



$$2C_6H_{12}N_4 + CaCl_2 + 10H_2O.$$

Podaje się go tak samo jak i calcex. Oba preparaty stosowane są przy grypie.

Działanie moczopędne tego rodzaju leków można również tłumaczyć ich kwaśnym oddziaływaniem. Wyraźnie to wynika u chlorku amonowego $NH_3 \cdot HCl$, który wprowadzony do ustroju ulega rozkładowi do wolnego kwasu solnego i amoniaku. Kwas solny działa zakwaszająco, wskutek czego koloidy tkanek i krwi ulegają odpęcznieniu i oddają duże ilości wody, wydalanej przez nerki.

6. DIURETYKI OSMOTYCZNE

Diuretyki osmotyczne działają na skutek zmiany ciśnienia osmotycznego płynu kanalików krętych. Efekt ten otrzymuje się wtedy, jeżeli wprowadzony do ustroju środek łatwo ulega resorpcji i szybko zostaje wydalony przez kłębki nerkowe do moczu pierwotnego. Na skutek zwiększenia się

stężenia ciał rozpuszczonych ciśnienie osmotyczne płynu kanalików krętych wzrasta, wskutek czego następuje zahamowanie resorpcji wstecznej wody, a więc zwiększenie diurezy.

Do diuretyków osmotycznych należą:

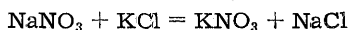
SOLE POTASOWE. Są one wydalane z ustroju szybciej aniżeli sole sodowe. Wszystkie sole potasowe zwiększają wydalanie wody i jonów sodowych. Do najbardziej skutecznych soli potasowych należy azotan, słabiej działa chlorek. Najsłabiej działają cytrynian potasowy i wodorowęglan potasowy, prawdopodobnie na skutek alkalizowania krwi i moczu.

AZOTAN POTASOWY — *KALIUM NITRICUM*

Kalii nitras. Potassii nitras. Saletra potasowa. KNO_3. (FP III).

Bezbarwne, przezroczyste, pryzmatyczne kryształy albo biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o słonym, chłodzącym, nieco gorzkawym smaku. Rozpuszcza się w 4 częściach wody o temperaturze pokojowej, w 0,4 częściach wody wrzącej. Rozpuszcza się w glicerynie, niemal nie rozpuszcza się w spirytusie. Produkt oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 99% KNO_3.

Otrzymuje się go za pomocą reakcji podwójnej wymiany działając azotanem sodowym na chlorek potasowy:



$$NaNO_3 + KCl = KNO_3 + NaCl$$

Azotan potasowy wydalany jest dość łatwo przez nerki i dlatego może być stosowany jako środek moczopędny. Efekt diuretyczny, wywołany przez azotan potasowy jest bardziej łagodny i trwa dłużej aniżeli przy innych diuretykach. W tkankach może on jednak ulegać redukcji do azotynu potasowego i wtedy może wywołać zatrucie. Dlatego nie może on być podawany przy chorych nerkach.

Podaje się go doustnie w dawkach od 5 do 10 g dziennie. Jest to jednak lek rzadko stosowany.

MOCZNIK — *UREA*

Carbamidum. Karbamid. *Urea pura.* (FP III).



$$NH_2—CO—NH_2$$



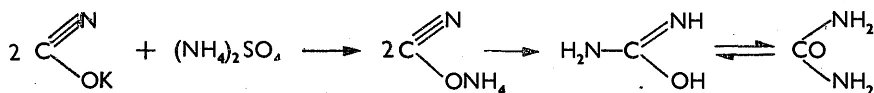
CH_4ON_2

Bezbarwne, bezwonne, pryzmatyczne kryształy o słonym, chłodzącym smaku, rozpuszczalne w 1 części wody, w 5 częściach spirytusu, w 1 części spirytusu wrzącego. Niemal nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Temp. topn. 130—132°.

Jest to pierwszy związek organiczny otrzymany syntetycznie (Wöhler 1828) bez udziału „siły żywej” *(vis vitalis)* — koniecznej rzekomo do po-

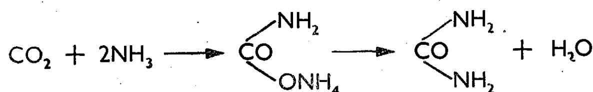
wstawania wszystkich ciał organicznych. Mocznik został wykryty w moczu w r. 1773 przez Rouelle. Otrzymuje się go na drodze syntetycznej.

1. Metoda Wöhlera polega na odparowywaniu wodnego roztworu cyjanianu potasowego i siarczanu amonowego, a następnie oddzielenie wytworzonego mocznika przez wyciąganie alkoholem lub przez krystalizację:

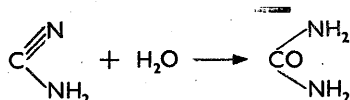


Obecnie w technice stosuje się metody prostsze:

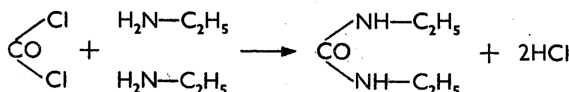
2. Wiązanie dwutlenku węgla z amoniakiem do karbaminianu amonowego, a następnie ogrzewanie pod ciśnieniem. W procesie tym powstaje mocznik i cząsteczka wody:



3. Przyłączenie wody do cyjanamidu:



4. Działanie wymienne pomiędzy fosgenem i amoniakiem albo pochodnymi amoniaku. W celu technicznego otrzymywania mocznika metoda ta jest mniej stosowana, ponieważ jest zbyt kosztowna. Jednakże wobec jej łatwego przebiegu znajduje szerokie zastosowanie do produkcji pochodnych mocznika:



Mocznik jest produktem o wielkim znaczeniu biologicznym. Występuje on w licznych płynach ustroju zwierzęcego, głównie w moczu ssaków, jako produkt rozpadu białka. Występuje on również w niektórych roślinach, np. w pewnych grzybach. Człowiek dorosły wydala go dziennie około 30 g. Działanie moczopędne mocznika powodowane jest tym, że w ustroju przechodzi łatwo do przesączu kłębków nerkowych, powodując wzrost ciśnienia osmotycznego płynu kanalików krętych, wskutek tego stawia opór resorpcji wstecznej wody.

Jako środek moczopędny mocznik jest mało stosowany, ponieważ do wywołania efektu farmakologicznego potrzeba dużych dawek (około 30 g).

7. HORMONY O DZIAŁANIU MOCZOPĘDNYM

Do hormonów o właściwościach moczopędnych należą Kortyzon i ACTH. Właściwości diuretyczne tych hormonów nie są jeszcze wyjaśnione i wydają się paradoksalne, ponieważ u ludzi zdrowych zatrzymują one wodę i jony sodowe, a efekt diuretyczny występuje prawie wyłącznie przy chorobach nerek.

Leczenie objawów nerkowych najlepiej przeprowadza się przez wprowadzenie domięśniowo 100 do 500 jednostek ACTH dziennie w ciągu 10 do 12 dni i następnie nagłe przerwanie podawania. Powoduje to na ogół w ciągu pierwszych 8 do 10 dni wstrzymanie wydalania wody i jonów sodowych z przybraniem na wadze. Następnie po 10 lub więcej dniach następuje nagłe gwałtowne zwiększenie ilości wydalanego moczu, sięgające 10 do 20 litrów wody i 50 g chlorku sodowego dziennie. Jeżeli przy tym usunięta zostanie albuminuria, wówczas należy oczekiwać całkowitego wyzdrowienia. Jeżeli albuminuria nie zostanie usunięta, wówczas obrzęki po pewnym czasie powracają.

Mechanizm moczopędnego działania ACTH i kortyzonu jest natury hormonalnej. Przyjmuje się, że podczas kuracji zostaje silnie pobudzona kora nadnerczy przy równoczesnym zahamowaniu czynności przysadki. Następnie na skutek nagłego przerwania kuracji występuje ostra niewydolność kory nadnerczy, co powoduje działanie moczopędne.

XII. DZIAŁANIE SOLI

Rozpatrując działanie jonów należy uwzględnić również ich zachowanie się fizyko-chemiczne, przede wszystkim zdolność przechodzenia przez błony koloidowe. Nie wszystkie jony przechodzą z jednakową szybkością, a ma to duże znaczenie dla resorpcji danego leku. Stwierdzono mianowicie, że jony metali jednowartościowych jak $Na^{\bullet}$, $K^{\bullet}$, $Li^{\bullet}$ i inne kationy jednowartościowe ulegają łatwo resorpcji, a więc są łatwo wchłaniane przez błony zwierzęce. Jony metali dwu- i więcej wartościowych przechodzą trudno, a więc trudniej są wchłaniane. Reguła ta odnosi się również i do anionów z tym tylko, że tutaj łatwo resorbowane są aniony jednoatomowe jak np. Br^{-}, J^{-}, Cl^{-}. Aniony stanowiące grupy atomowe wielowartościowe, jak np. SO_4^{--}, PO_4^{---} itp. resorbują się trudno. Znając zachowanie się jonów, można również i sole podzielić na dwie grupy:

1. Sole, dające jony łatwo resorbowalne, jak np. NaCl, KCl itp. ulegają łatwo resorpcji, w ustroju dysocjują i wywierają działanie jonowe, charakterystyczne dla danego jonu.

2. Sole, składające się z jonów trudno resorbujących się, jak np. Na_2SO_4, $CaCl_2$, $MgSO_4$, Na_3PO_4 i inne, nie ulegają resorpcji. Ich działanie będzie

więc innego rodzaju, nie będzie ono zależało od rodzaju wprowadzonego jonu, lecz od całej cząsteczki, od osmotycznego zachowania się wprowadzonych do ustroju roztworów takiej soli i zależy jedynie od liczby rozpuszczonych cząsteczek, niezależnie od ich natury chemicznej.

Właściwości osmotyczne, a więc i działanie fizjologiczne takich soli wytłumaczyć można prawami hydrostatyki: stykające się z sobą roztwory o różnym stężeniu dążą zawsze do wzajemnego równomiernego wymieszania się. Jeżeli płyny takie nawarstwimy ostrożnie w jednym naczyniu, wówczas na powierzchni zetknięcia się obu tych płynów spostrzeżemy zjawisko dyfuzji. Przedzielenie tych płynów błoną półprzepuszczalną nie powstrzyma dyfuzji. Przebiegać ona będzie w dalszym ciągu z tym tylko, że dyfundować będzie tutaj rozpuszczalnik (woda) i to w kierunku roztworu bardziej stężonego. Zjawisko to nosi nazwę osmozy i ma bardzo ważne znaczenie dla procesów przebiegających w ustroju. Właściwie w ustroju występują nie błony półprzepuszczalne, lecz membrany koloidowe, przepuszczające zarówno rozpuszczalnik, jak i substancje rozpuszczone. Szybkość przechodzenia obu składników jest jednak różna, bowiem na skutek dużego powinowactwa błon komórkowych do wody, przenika ona szybciej, podczas gdy substancja rozpuszczona dyfunduje znacznie wolniej. Zachowanie się pod tym względem poszczególnych błon komórkowych nie jest jednakowe. Wykazują one często specyficzne powinowactwo do pewnych substancji: tak np. niektóre sole łatwo przenikają przez błonę jelita, nie przechodzą wcale przez błony czerwonych ciałek krwi. Inne znów przenikają łatwo przez ścianki naczyń, nie są natomiast resorbowane w jelicie.

Zjawiska osmotyczne mają znaczenie w lecznictwie. Stężone roztwory soli hamują rozmnażanie się drobnoustrojów i dlatego sól kuchenna jest stosowana do konserwowania np. mięsa. Większe stężenie soli w przewodzie pokarmowym powoduje przypływ wody do jelita, co przyczynia się do wzmożenia perystaltyki. Takie sole działają więc przeczyszczająco.

XIII. LEKI DZIAŁAJĄCE NA PRZEWÓD POKARMOWY

Zadanie przewodu pokarmowego polega na trawieniu i przyswajaniu wprowadzonego pokarmu i w związku z tym dostarczaniu ustrojowi z jednej strony energii, potrzebnej do przebiegu procesów życiowych, a z drugiej materiału budulcowego dla rozwoju komórek.

Na przewód pokarmowy człowieka składa się:

Jama ustna — *Os*
Gardło — *Pharynx*
Przełyk — *Oesophagus*
Żołądek — *Ventriculus*
Dwunastnica — *Duodenum*

Jelito cienkie — *Intestinum tenue*
Jelito grube — *Intestinum crassum*
Odbyt — *Rectum*

Prócz tego w ścisłym związku z przewodem pokarmowym znajdują się gruczoły: ślinowe, trzustka, wątroba.

W związku z tym leki wpływające na przewód pokarmowy można podzielić według odcinków, na który działają, oraz według efektu, jaki wywierają. W ten sposób leki przewodu pokarmowego dzielimy na:

A. Leki jamy ustnej.

B. Leki działające na żołądek — *stomachica:*
   a) zwiększające wydzielanie soku żołądkowego — leki pobudzające apetyt,
   b) podnoszące kwasotę soku żołądkowego,
   c) obniżające kwasotę soku żołądkowego — *antacida,*
   d) wymiotne — *emetica,*
   e) przeciwwymiotne — *antemetica.*

C. Leki działające na jelita:
   a) przeczyszczające — *laxantia*
   b) zapierające — *obstipantia,*
   c) adsorbujące — *adsorbentia,*
   d) żółciopędne — *cholagoga.*

A. LEKI JAMY USTNEJ

W jamie ustnej pokarm zostaje przygotowany do dalszego trawienia. Ulega on rozdrobnieniu i zmieszaniu ze śliną, zawierającą ferment amylolityczny (ptialina, amylaza). W przypadku niedostatecznego wydzielania śliny trawienie staje się utrudnione. W takich przypadkach należy zastosować leki zwiększające wydzielanie śliny. Leki te należą do grupy parasympatykomimetyków, a najczęściej stosowane w tym przypadku są PILOKARPINA i PROSTYGMINA.

Istnieją również leki wstrzymujące wydzielanie śliny. Należą one do grupy antyparasympatykomimetyków szeregu pochodnych atropiny.

Najczęściej stosowanymi lekami jamy ustnej są antyseptyki jamy ustnej. Do główniejszych antyseptyków należą: woda utleniona, tymol, trypaflawina, pioktanina.

B. LEKI ŻOŁĄDKOWE

Praca trawienna żołądka uzależniona jest od wydzielanego soku żołądkowego. Żołądek w stanie spoczynku wydziela tylko nieznaczne ilości tego soku, natomiast po wprowadzeniu pokarmu następuje jego obfite

wydzielanie na skutek podrażnienia nerwów parasympatycznych. Według I. P. Pawłowa podrażnienie to w normalnych warunkach następuje przede wszystkim przez chemoreceptory śluzówki jamy ustnej. W podobny sposób działają zapach i wygląd pobieranego pokarmu. Z chwilą wprowadzenia pokarmu do żołądka dalsze wydzielanie soku żołądkowego powodowane zostaje przez chemiczne podrażnienie pokarmu znajdującego się w żołądku.

Sok żołądkowy jest cieczą o charakterze silnie kwaśnym: zawiera około 0,4 do 0,5% wolnego kwasu solnego, czyli jego stężenie jest około 0,1 n.

Zmiana normalnego wydzielania soku żołądkowego prowadzi do zaburzeń w trawieniu. Zaburzenia mogą nastąpić na skutek: 1) zmniejszonego wydzielania soku żołądkowego, 2) zmniejszonej zawartości kwasu solnego w soku, 3) zwiększonego wytwarzania soku żołądkowego.

Do zwalczania tych stanów stosuje się leki:

1. zwiększające wydzielanie się soku,
2. podnoszące kwasotę soku,
3. zmniejszające kwasotę soku.

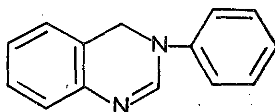
1. LEKI ZWIĘKSZAJĄCE WYDZIELANIE SOKU ŻOŁĄDKOWEGO

Zmniejszenie się wydzielania soku żołądkowego objawia się brakiem apetytu. Z tego względu związki powodujące zwiększone wydzielanie soku żołądkowego wpływają również na apetyt i często nazywane są lekami pobudzającymi apetyt. Do tej grupy leków należą przede wszystkim goryczki — *amara*. Należą tu leki roślinne lub przetwory galenowe takich surowców, jak *Cortex Cinchonae, Semen Strychni, Radix Gentianae* i inne.

Do syntetycznych leków pobudzających apetyt należy:

OREXIN

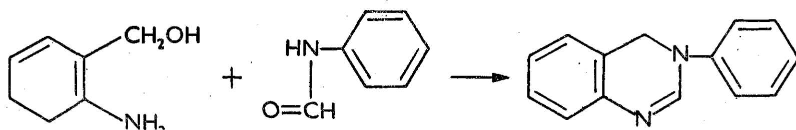
Chlorowodorek oreksyny. 3-Fenylo-3,4-dwuhydrochinazolina.



$C_{14}H_{12}N_2$

Białe igły bez zapachu, o smaku gorzkim. Krystalizuje z 2 cząsteczkami wody. Temperatura topnienia postaci uwodnionej 80°. Po wysuszeniu w próżni temperatura topnienia wynosi 221°.

Lek ten otrzymuje się działaniem alkoholu 2-aminobenzylowego na formanilid. Reakcję prowadzi się w temperaturze 100 do 130° i w obecności ciał odwadniających, jak np. wodorosiarczan sodowy:



W lecznictwie lek ten stosuje się w postaci chlorowodorku lub w postaci związanej z taniną jako *OREXINUM TANNICUM*, która mniej drażni błony śluzowe żołądka.

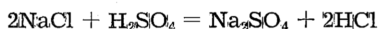
2. LEKI PODNOSZĄCE KWASOTĘ SOKU ŻOŁĄDKOWEGO

Leki tej grupy działają drażniąco na błonę śluzową części odźwiernikowej żołądka i pobudzają do wydzielania soku. Tutaj czynnymi są wszystkie kwasy, najsilniej kwas solny, występujący normalnie w soku żołądkowym.

Do tej grupy leków należą:

KWAS SOLNY — *ACIDUM HYDROCHLORICUM*

Kwas solny jest roztworem wodnym chlorowodoru, otrzymanego zasadniczo jako produkt uboczny przy wszystkich procesach chlorowania. W procesie Leblanca fabrykacji sody powstaje on jako produkt uboczny przy otrzymywaniu siarczanu sodowego:



$$2NaCl + H_2SO_4 = Na_2SO_4 + 2HCl$$

W normalnych warunkach, tj. przy 0° i 760 mm ciśnienia chlorowodór rozpuszcza się w wodzie w ilości 821 g/l.

Po raz pierwszy kwas solny otrzymany został w XV wieku przez Basileusa Valentinusa na drodze destylacji soli kuchennej i siarczanu żelaza. Początkowo otrzymał on nazwę „*Aqua caustica*", później „*Spiritus salis acidus*". Lavoisier nazwał go *Acidum muriaticum*, ponieważ przyjmował go za związek tlenowy hipotetycznego pierwiastka *murium*.

W lecznictwie kwas solny ma zastosowanie jako środek pobudzający wydzielanie soku żołądkowego. Farmakopea Polska III wymienia kilka postaci kwasu solnego, zależnie od jego rozcieńczenia:

KWAS SOLNY STĘŻONY — *ACIDUM HYDROCHLORICUM CONCENTRATUM*. Zawiera nie mniej niż 36% chlorowodoru.

KWAS SOLNY — *ACIDUM HYDROCHLORICUM*. Kwas chlorowodorowy. *Acidum hydrochloratum*. Zawiera 24,5 do 25,5% chlorowodoru.

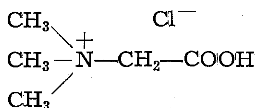
KWAS SOLNY ROZCIEŃCZONY — *ACIDUM HYDROCHLORICUM DILUTUM*. Zawiera 9,5 do 10,5% chlorowodoru.

Kwas solny stosowany jest do wewnątrz. Z tego względu powinien być badany na czystość. Do jego niebezpiecznych zanieczyszczeń należą metale ciężkie, kwas siarkowy, chlor, arsen.

Do grupy leków o działaniu podnoszącym kwasotę soku żołądkowego należą również:

ACIDOL

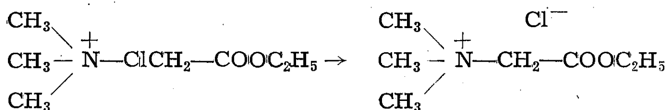
Chlorowodorek betainy. Chlorek betainy.



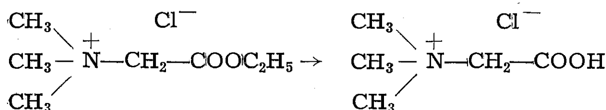


Bezbarwne, błyszczące kryształy o silnym kwaśnym smaku. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, w 20 częściach alkoholu. Temp. topn. 236°.

Otrzymuje się go działaniem chlorooctanu etylu na trójmetyloaminę w roztworze alkoholowym:



Powstały ester etylowy chlorowodorku betainy pod działaniem kwasu solnego ulega zmydleniu, a otrzymaną betainę przeprowadza się w acidol działaniem gazowego chlorowodoru:



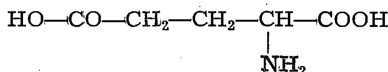
Znaczenie chlorowodorku betainy w lecznictwie polega na tym, że związek ten w zetknięciu z wodą ulega rozkładowi do kwasu solnego i betainy. Uwolniony kwas solny działa pobudzająco na czynność wydzielniczą żołądka. Z tego powodu acidol podaje się doustnie w przypadku bezkwaśności lub niedokwaśności żołądka oraz w braku soku żołądkowego *(achylia)*.

Acidol łączy się często z pepsyną. Powstaje wówczas preparat znany pod nazwą ACIDOL-PEPSIN. Dodatek acidolu w tym przypadku ma duże znaczenie, ponieważ aktywuje pepsynę wskutek wydzielania się kwasu solnego.

W połączeniu z urotropiną acidol wzmaga działanie dezynfekujące tego leku, ponieważ wydzielający się kwas solny powoduje szybszy rozkład urotropiny. Spotykany w lecznictwie preparat ACIDOLAMIN zawiera 0,8 g acidolu i 0,3 g urotropiny.

ACIDULIN

Acidogen. Aclor. Chlorowodorek kwasu glutaminowego.



$C_5H_9NO_4$

Biały proszek, łatwo rozpuszcza się w wodzie, wydzielając kwas solny. Temp. topn. 214° z rozkładem.

Działanie aciduliny jest takie samo jak i acidolu. W zetknięciu z wodą uwalnia kwas solny, który pobudza czynność wydzielniczą żołądka. Stosuje się go w niedokrwistości.

3. LEKI ZMNIEJSZAJĄCE KWASOTĘ SOKU ŻOŁĄDKOWEGO

W przypadku nadmiernej lub zwiększonej produkcji soku żołądkowego powstaje zaburzenie w trawieniu, znane jako nadkwasota. Nadmiernie wyprodukowana ilość soku żołądkowego zawiera taką ilość kwasu solnego, że nie zostaje on całkowicie zobojętniony przez alkaliczny sok dwunastnicy.

Leczenie nadkwasoty polega na zastosowaniu alkalicznych środków żołądkowych, tak zwanych *antacida,* do których należą:

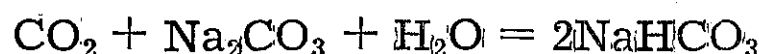
KWAŚNY WĘGLAN SODOWY — *NATRIUM BICARBONICUM*

Dwuwęglan sodowy. *Natrii bicarbonas.* Wodorowęglan sodowy. (FP III).

$NaHCO_3$

Biały, krystaliczny proszek o słonawym, słabo ługowatym smaku. Rozpuszcza się w 12 częściach wody. Bardzo trudno rozpuszcza się w spirytusie 95°. Wodne roztwory kwaśnego węglanu sodowego mają odczyn zasadowy.

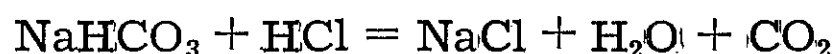
Produkt ten otrzymuje się w procesie Solvaya. W postaci czystej można go otrzymać działaniem dwutlenku węgla na węglan sodowy:



$$CO_2 + Na_2CO_3 + H_2O = 2NaHCO_3$$

Stąd niesłuszna jego nazwa dwuwęglan sodowy.

Kwaśny węglan sodowy działa neutralizująco w nadkwasocie żołądka. Reakcja zobojętniania kwasu solnego w soku żołądkowym przebiega w następujący sposób:



$$NaHCO_3 + HCl = NaCl + H_2O + CO_2$$

Zwalczanie nadkwasoty wodorowęglanem sodowym jest jednak niewłaściwe, ponieważ w reakcji tej powstaje dwutlenek węgla, a więc kwas. Kwasy działają pobudzająco na wydzielanie się soku żołądkowego, a tym samym na wydzielanie kwasu solnego. Powstały w reakcji zobojętniania dwutlenek węgla działa jako kwas, a więc nie zapobiega nadkwasocie.

Błędne jest również stosowanie kwaśnego, a tym bardziej obojętnego węglanu sodowego jako antidotum w przypadku zatrucia kwasami. Ciśnienie wydzielającego się dwutlenku węgla może spowodować pęknięcie nadwerężonej ścianki żołądka.

Kwaśny węglan sodowy zwiększa wydzielanie się płynnego śluzu oskrzelowego, może więc działać jako środek wykrztuśny — *expectorans.*

KWAŚNY WĘGLAN POTASOWY — *KALIUM BICARBONICUM*

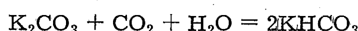
Dwuwęglan potasowy. *Kalii bicarbonas.* Wodorowęglan potasowy. (FP III).



$KHCO_3$

Bezbarwne, przezroczyste kryształy lub biały krystaliczny proszek bez zapachu, o słonawym, ługowatym smaku. Rozpuszcza się w 4 częściach wody, bardzo słabo rozpuszcza się w spirytusie. Wodne roztwory kwaśnego węglanu potasowego mają odczyn zasadowy. Produkt oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 99% $KHCO_3$ i nie więcej niż 1% K_2CO_3.

Otrzymuje się go przepuszczając dwutlenek węgla przez stężony roztwór węglanu potasowego:



$$K_2CO_3 + CO_2 + H_2O = 2KHCO_3$$

Sól ta stosowana była w leczeniu nadkwasoty żołądka. Po zresorbowaniu się bierze ona udział w rezerwie alkalicznej krwi. Stosowano ją również do zmniejszenia kwasoty moczu. Obecnie stosuje się ją prawie wyłącznie jako surowiec do wytwarzania preparatów farmaceutycznych.

WĘGLAN WAPNIOWY STRĄCONY — *CALCIUM CARBONICUM PRAECIPITATUM*

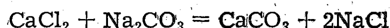
Calcii carbonas praecipitatus. Calcaria carbonica praecipitata. Calcii carbonas. (FP III).



$CaCO_3$

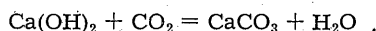
Biały, drobnokrystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, słabo rozpuszcza się w wodzie zawierającej sole amonowe lub dwutlenek węgla. Rozpuszcza się w kwasie solnym, azotowym i octowym z wydzielaniem dwutlenku węgla. Powinien zawierać nie mniej niż 98,5% $CaCO_3$.

Sól tę otrzymuje się działaniem roztworu chlorku wapniowego na roztwór węglanu sodowego:



$$CaCl_2 + Na_2CO_3 = CaCO_3 + 2NaCl$$

Można ją otrzymać również działaniem dwutlenku węgla na mleko wapienne:



$$Ca(OH)_2 + CO_2 = CaCO_3 + H_2O$$

Węglan wapniowy strącony zobojętnia sok żołądkowy, działa przeciwzapalnie i przeciwbiegunkowo. Wchodzi w skład proszków do zębów.

Sprawdzanie tożsamości. Preparat po dodaniu kwasu octowego wydziela dwutlenek węgla:

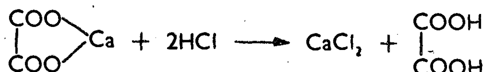


$$CaCO_3 + 2CH_3COOH = (CH_3COO)_2Ca + H_2O + CO_2$$

Do otrzymanego roztworu dodaje się szczawianu amonowego — wydziela się biały osad szczawianu wapniowego, rozpuszczalny w kwasie solnym:



$$(CH_3{-}COO)_2Ca + (COONH_4)_2 \longrightarrow 2CH_3{-}COONH_4 + (COO)_2Ca$$



$$(COO)_2Ca + 2HCl \longrightarrow CaCl_2 + (COOH)_2$$

WĘGLAN MAGNEZOWY — *MAGNESIUM CARBONICUM*

Magnesii carbonas. Magnesium subcarbonicum. Magnesium carbonicum basicum. Magnesia alba. Zasadowy węglan magnezowy. (FP III).

Biała, bezwonna, lekka masa, łatwo dająca się rozcierać, albo biały, bardzo lekki proszek. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, łatwiej rozpuszcza się w wodzie zawierającej dwutlenek węgla lub sole amonowe. Wodne roztwory węglanu magnezowego mają odczyn słabo zasadowy. Preparat oficynalny po wyprażeniu powinien wykazać nie mniej niż 39,6% i nie więcej niż 44% MgO.

Otrzymuje się go przez zmieszanie w temperaturze wrzenia roztworów siarczanu magnezowego i węglanu sodowego. Produkt reakcji zazwyczaj odpowiada wzorowi: $3MgCO_3 . Mg(OH)_2 . 3H_2O$ lub $4MgCO_3 . Mg(OH)_2 . 4H_2O$.

W handlu spotykamy dwie postacie węglanu magnezowego:

WĘGLAN MAGNEZOWY LEKKI — *MAGNESIUM CARBONICUM LEVISSIMUM*

Bardzo lekki biały proszek bez zapachu i prawie bez smaku. Trwały na powietrzu. W wodzie prawie nie rozpuszcza się, nie rozpuszcza się w alkoholu, rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach, wydzielając dwutlenek węgla.

Otrzymuje się go przez zmieszanie wrzących rozcieńczonych roztworów wodnych siarczanu magnezowego i węglanu sodowego.

WĘGLAN MAGNEZOWY CIĘŻKI — *MAGNESIUM CARBONICUM PONDEROSUM*

Biały, granulkowaty proszek bez zapachu, prawie bez smaku. W wodzie prawie nie rozpuszcza się, nie rozpuszcza się w alkoholu, rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach, wydzielając dwutlenek węgla.

Otrzymuje się go przez zmieszanie wrzących stężonych roztworów wodnych siarczanu magnezowego i węglanu sodowego, odparowanie do sucha i przemycie otrzymanego produktu celem usunięcia siarczanu sodowego.

Preparat ten stosowany jest przeciwko nadkwasocie oraz jako środek przeczyszczający.

Wszystkie omówione leki przeciwko nadkwasocie mają tę ujemną stronę, że w reakcji zobojętniania wydzielają dwutlenek węgla. Wskutek tego w przypadku przedawkowania żołądek zostaje pobudzony do zwiększonego produkowania soku, a więc i kwasu. Leki te mogą również wywołać ogólną alkalozę, dlatego powinny być stosowane tylko w małych dawkach.

Do dalszych leków, stosowanych przy nadkwasocie, należą:

TLENEK MAGNEZOWY — *MAGNESIUM OXYDATUM*

Magnezja palona. *Magnii oxydum. Magnium oxydatum. Magnesia usta.* (FP III).

MgO

Biały, miałki, bardzo lekki proszek bez zapachu, o słabym alkalicznym smaku. Niemal nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w wodzie zawierającej chlorek amonowy. Łatwo wchłania z powietrza dwutlenek węgla oraz wodę i przekształca się częściowo w zasadowy węglan magnezowy. Preparat oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 90% i nie więcej niż 95% MgO.

Lek ten otrzymuje się przez prażenie węglanów. Zależnie od użytego do prażenia węglanu otrzymuje się dwie postacie tlenku:

TLENEK MAGNEZOWY LEKKI — *MAGNESIUM OXYDATUM LEVE*

Bardzo lekki, biały proszek bez zapachu, o smaku lekko alkalicznym. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, nie rozpuszcza się w alkoholu, rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach.

Otrzymuje się go przez prażenie węglanu magnezowego lekkiego.

TLENEK MAGNEZOWY CIĘŻKI — *MAGNESIUM OXYDATUM PONDEROSUM*

Biały proszek bez zapachu, o smaku lekko alkalicznym. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, nie rozpuszcza się w alkoholu, rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach.

Otrzymuje się go przez prażenie węglanu magnezowego ciężkiego.

Tlenek magnezowy w lecznictwie stosowany jest jako najbardziej czynny lek przy zobojętnianiu soku żołądkowego, jako *antacidum.* Wartość zobojętniania tlenku magnezowego jest ponad dwa razy większa od węglanu magnezowego i około 4 razy większa od wodorowęglanu sodo-

wego. Proces zobojętniania kwasu solnego w soku żołądkowym przebiega według następującego równania:



$$MgO + 2HCl = MgCl_2 + H_2O$$

W reakcji tej nie powstaje dwutlenek węgla, nie ma więc niebezpieczeństwa pobudzenia wydzielania soku żołądkowego. Nadto powstały tu chlorek magnezowy działa jako łagodny środek przeczyszczający. Może on być użyty również w przypadku zatrucia kwasami. Podany w dawkach 2 do 3 g nie ulega w żołądku całkowitemu zobojętnieniu i może działać jako środek adsorbujący gazy jelitowe.

Podaje się go doustnie w postaci proszku. Nie powinno się go podawać w postaci tabletek, ponieważ w żołądku mogą one twardnieć i tworzyć grudki.

Na powietrzu tlenek magnezowy łatwo ulega uwodnieniu i dlatego należy go przechowywać w dobrze zamkniętych naczyniach. Uwodniony tlenek magnezowy znajduje również zastosowanie w lecznictwie jako:

WODOROTLENEK MAGNEZOWY — *MAGNESIUM HYDROXYDATUM*

$Mg(OH)_2$

Biały proszek prawie nierozpuszczalny w wodzie. Rozpuszcza się łatwo w rozcieńczonych kwasach, absorbuje łatwo dwutlenek węgla.

Otrzymuje się go przez gotowanie lekkiego tlenku magnezowego z 20—30-krotną ilością wagową wody. Gotowanie trwa 20 minut, po czym odsącza się i suszy w temperaturze nie wyższej niż 100°.

Stosuje się go jako *antacidum* oraz do zobojętniania kwasów, powstających na zębach na skutek procesów fermentacyjnych. Stosuje się go również jako *antidotum* w zatruciach kwasami, które zobojętnia, nie wykazując właściwości żrących.

TROJKRZEMIAN MAGNEZOWY — *MAGNESIUM TRISILICICUM*

Magnesii trisilicas. Magnesium trisilicate.

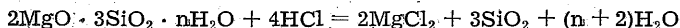


$2MgO \cdot 3SiO_2 \cdot nH_2O$

Biały, delikatny proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie i alkoholu, łatwo rozpuszcza się w kwasach mineralnych.

Otrzymuje się go przez zmieszanie roztworów siarczanu magnezowego i krzemianu sodowego w obecności małych ilości ługu sodowego.

Stosuje się go przy nadkwasocie żołądka. Działanie jego polega na zobojętnianiu kwasu solnego. W reakcji tej powstaje uwodniony kwas krzemowy o właściwościach adsorpcyjnych:



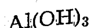
$$2MgO \cdot 3SiO_2 \cdot nH_2O + 4HCl = 2MgCl_2 + 3SiO_2 + (n + 2)H_2O$$

Podaje się go doustnie w postaci proszku lub tabletek przy nadkwasocie żołądka oraz przy wrzodzie żołądka.

Z pochodnych glinu, jako *antacida* stosowane są:

KOLOIDOWY WODOROTLENEK GLINOWY — *ALUMINIUM HYDROXYDATUM COLLOIDALE*

Alucol. Alusal.



$Al(OH)_3$

Otrzymuje się go działaniem nadmiaru amoniaku, węglanu amonowego lub węglanu sodowego na ałun lub siarczan glinowy:



$$Al_2(SO_4)_3 + 6NH_4(OH) = 2Al(OH)_3 + 3(NH_4)_2SO_4$$

Stosuje się go jako lek zobojętniający sok żołądkowy. Nie wywołuje on wtórnego wydzielania się soku, ponieważ przy zobojętnianiu w żołądku nie wytwarza się dwutlenek węgla. Powstały w reakcji zobojętniania chlorek glinowy działa ściągająco i przeciwzapalnie.

KOLOIDOWY WODOROTLENEK GLINOWY WYSUSZONY — *ALUMINIUM HYDROXYDATUM COLLOIDALE SICCUM*

Gelatum Aluminii hydroxydi siccum.

Biały, bezpostaciowy proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie ani w alkoholu. Rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach mineralnych i w roztworach wodorotlenków alkalicznych. Ogrzany do temperatury powyżej 30° traci swą wartość terapeutyczną.

Otrzymuje się go tak jak i preparat poprzedni.

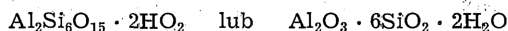
KOLOIDOWY FOSFORAN GLINOWY — *ALUMINIUM PHOSPHORICUM COLLOIDALE*



$AlPO_4$

Biała wiskozowa zawiesina. Stosowana jako lek w nadkwasocie.

NEUTRALON



$$Al_2Si_6O_{15} \cdot 2HO_2 \quad \text{lub} \quad Al_2O_3 \cdot 6SiO_2 \cdot 2H_2O$$

Syntetyczny krzemian glinowy, stosowany jako środek wiążący kwas solny przy schorzeniach żołądka, np. przy wrzodzie żołądka.

4. LEKI WYMIOTNE

Wymioty stanowią akt fizjologiczny, zmierzający do usunięcia zawartości żołądka poprzez przełyk i jamę ustną. Mogą one być normalnym odruchem obronnym ustroju, mogą one również być wywołane przez środki o działaniu wymiotnym, przez *emetica*. Pod względem działania środki wymiotne dzielimy na:

1. obwodowe — drażniące nerwy czuciowe śluzówki żołądka. Podrażnienie to przenosi się następnie do ośrodka wymiotnego, znajdującego się w rdzeniu przedłużonym. Podrażnienie tego ośrodka wywołuje wymioty;

2. centralne — pobudzające bezpośrednio ośrodek wymiotny.

W akcie wymiotnym odróżniamy trzy stadia:

1) stadium nudności — *nausea* — związane z uczuciem mdłości, wystąpieniem potów i osłabieniem;

2) stadium wymiotów — wypróżnienie żołądka. W stadium tym na skutek podrażnienia ośrodka wymiotnego następuje pewien rodzaj ruchu antyperystaltycznego żołądka. Ruch ten poparty przez nagłe ściąganie się mięśni brzucha, przepony brzusznej i innych, usuwa zawartość żołądka;

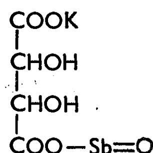
3) stadium zapaści występuje po wymiotach i charakteryzuje się wyczerpaniem i osłabieniem.

Dobry środek wymiotny powinien wywoływać krótkotrwałe stadium nudności i możliwie słabe stadium zapaści.

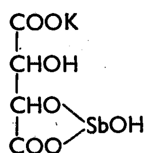
Do najstarszych leków wymiotnych należy:

WINIAN ANTYMONYLO-POTASOWY — *STIBIO-KALIUM TARTARICUM*

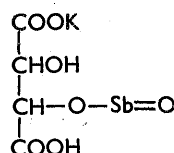
Emetyk. *Kalii-Stibii tartras. Stibii et Kalii tartras. Tartarus emeticus. Tartarus stibiatus, Antimonii et Potassii tartras.* (FP III).



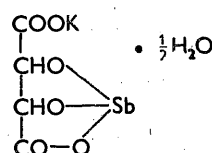
Wg FP III



Wg Bougaulta



Wg Jungfleischa



Wg Kaufmanna


$C_4H_4O_7SbK \cdot 1/2H_2O$

Lek ten drażni błonę śluzową żołądka i wywołuje odruchowe wymioty. Jest on silnym lekiem wymiotnym, jednak na skutek dużych właściwości toksycznych nie jest dziś stosowany jako środek wymiotny. Ma on jednak znaczenie jako lek chemoterapeutyczny.

Do odruchowych środków wymiotnych należą:

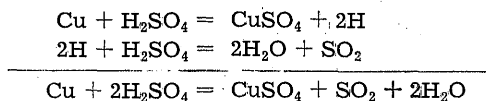
SIARCZAN MIEDZIOWY — *CUPRUM SULFURICUM*

Witriol miedzi. *Cuprum sulfuricum purum. Cupri sulfas.* (FP III).


$CuSO_4 \cdot 5H_2O$

Niebieskie, przezroczyste kryształy, nieco wietrzejące na powietrzu, lub jasnoniebieski, drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, o metalicznym smaku. Rozpuszcza się w 3 częściach wody, w 0,8 częściach wody wrzącej, w 4 częściach gliceryny. Bardzo słabo rozpuszcza się w spirytusie.

Otrzymuje się go działaniem kwasu siarkowego na opiłki miedzi. Reakcja przebiega według następującego równania:



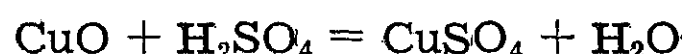
$$
\begin{aligned}
Cu + H_2SO_4 &= CuSO_4 + 2H \\
2H + H_2SO_4 &= 2H_2O + SO_2 \\
\hline
Cu + 2H_2SO_4 &= CuSO_4 + SO_2 + 2H_2O
\end{aligned}
$$

Aby uniknąć strat kwasu siarkowego, miedź przekształca się najpierw w tlenek przez prażenie:



$$Cu + O = CuO,$$

a następnie otrzymany tlenek poddaje się działaniu kwasu siarkowego:



$$CuO + H_2SO_4 = CuSO_4 + H_2O$$

Siarczan miedziowy jest silnym antyseptykiem. Ma on działanie żrące i jest lekiem ściągającym, gdyż tworzy nierozpuszczalne białczany. Podawany doustnie jest środkiem wymiotnym. Sole miedzi drażnią błonę śluzową żołądka i wywołują odruchowe wymioty, które różnią się od wywołanych innymi przyczynami tym, że nie są poprzedzone przykrymi nudnościami.

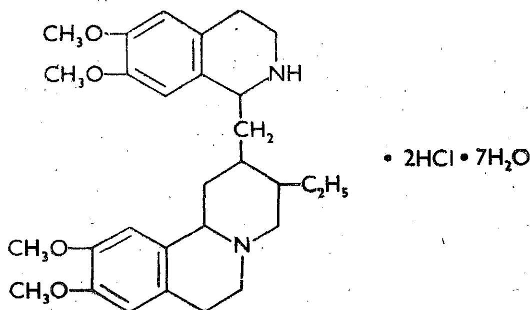
Na ogół środki wymiotne mają również działanie wykrztuśne. Sole miedzi jednak tego działania nie mają, ponieważ nie wzmagają wydzielania gruczołów. Mogą one być podawane *per os* nawet w większych dawkach, ponieważ z całą pewnością wywołają wymioty i zostaną usunięte z ustroju.

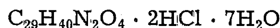
Sole miedzi zastosowane zewnętrznie działają ściągająco.

Działanie wymiotne odruchowe, na skutek podrażnienia błony śluzowej żołądka, mają również alkaloidy wymiotnicy lekarskiej — *Cephaelis ipecacuanha, Uragoga ipecacuanha.* Najczęściej spotykanym alkaloidem tej grupy jest emetyna, stosowana w lecznictwie w postaci soli:

CHLOROWODOREK EMETYNY — *EMETINUM HYDROCHLORICUM*

Emetini hydrochloridum. (FP II).





$C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 7H_2O$

Biały lub żółtawobiały, krystaliczny proszek bez zapachu, smak ma gorzki. Rozpuszcza się w 8 częściach wody, łatwo rozpuszcza się w spirytusie, nie rozpuszcza się w eterze.

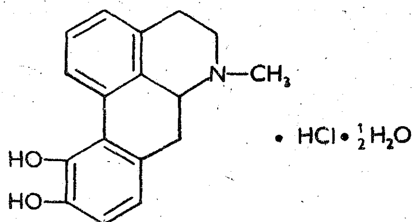
Emetyna z kwasem siarkowym, zawierającym molibdenian amonowy, daje zielone zabarwienie, przechodzące w żółtozielone.

Lek ten stosowany jest jako środek wymiotny i wykrztuśny *(expectorans)*. Podaje się go doustnie w dawce 0,006 g. Wymioty występują jednak dopiero po upływie dłuższego czasu (około 1 godziny). Podana podskórnie emetyna działa wolniej i słabiej, ponieważ najpierw zostaje wydalona do przewodu pokarmowego, a dopiero potem działa na zakończenie nerwów błony śluzowej żołądka.

Do leków wymiotnych o działaniu centralnym, drażniącym ośrodek wymiotny, należy:

CHLOROWODOREK APOMORFINY — *APOMORPHINUM HYDROCHLORICUM*

Apomorphini hydrochloridum. (FP III).



$C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot {}^1/_2H_2O$

Biały lub lekkoszary, krystaliczny proszek o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 50 częściach wody, w 50 częściach spirytusu. Bardzo słabo rozpuszcza się w chloroformie i eterze. Pod działaniem światła i powietrza przybiera zabarwienie zielone.

Apomorfinę otrzymuje się przez ogrzewanie morfiny w autoklawie do temperatury 130—140° w obecności 25% kwasu solnego lub chlorku cynkowego. W tych warunkach morfina oddaje cząsteczkę wody i po wewnątrzcząsteczkowym przegrupowaniu przechodzi w lek o innych właściwościach farmakodynamicznych: działanie narkotyczne ulega osłabieniu, wzrasta natomiast działanie drażniące centralny układ nerwowy, szczególnie ośrodek wymiotny. Z tego względu apomorfina stosowana jest w małych dawkach jako środek wymiotny. Podaje się ją w postaci zastrzyków podskórnych w dawce 5 do 10 mg. Już po upływie 5 minut po wprowadzeniu leków występują wymioty. Poprzedza je krótkotrwałe stadium nudności.

W przewodzie pokarmowym apomorfina ulega rozkładowi i traci właściwości wymiotne. Z tego powodu nie podaje się jej drogą doustną. Jest to lek silnie trujący.

5. LEKI PRZECIWWYMIOTNE

Leki wywołujące wymioty są dziś rzadko stosowane. Duże znaczenie mają natomiast środki służące do zwalczania wymiotów, występujących na przykład u ciężarnych, w chorobie ruchu: morskiej, powietrznej, górskiej itp.

W akcie wymiotnym bierze udział ośrodek nerwowy wymiotny, z tego względu zwalczanie wymiotów może się odbywać przez narkotyzowanie tego ośrodka. Do leków takich należą środki nasenne:

1. pochodne kwasu barbiturowego, jak np. najczęściej stosowany luminal;
2. pochodne alkoholi, do których należy np. chloreton.

Chloreton wchodzi w skład całego szeregu mieszanin — preparatów o działaniu przeciwwymiotnym. Do takich preparatów należy np.:

NAUTISAN

stanowiący mieszaninę kofeiny i chloretonu.

Jednakże działanie przeciwwymiotne luminalu i chloretonu nie jest pewne.

Właściwości przeciwwymiotne wykazują również związki parasympatykolityczne porażające układ nerwowy parasympatyczny, biorący udział w akcie wymiotnym. Do tego szeregu leków należą alkaloidy rodziny psiankowatych: atropina i skopolamina. Leki te występują w szeregu mieszanin — preparatów spotykanych w lecznictwie, jak np.:

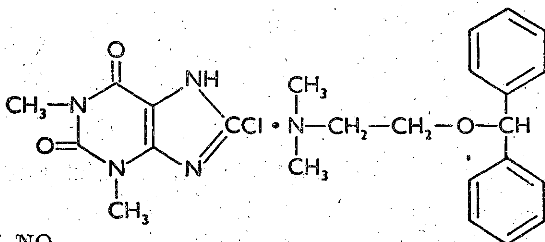
THALASSAN — mieszanina atropiny, strychniny i dialu.

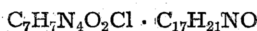
VASANO — mieszanina soli kwasu kamforowego, l-skopolaminy i l-hioscyjaminy.

Dobre wyniki otrzymano przez kombinowanie leków przeciwhistaminowych z 8-chloroteofiliną. Do takich leków należą:

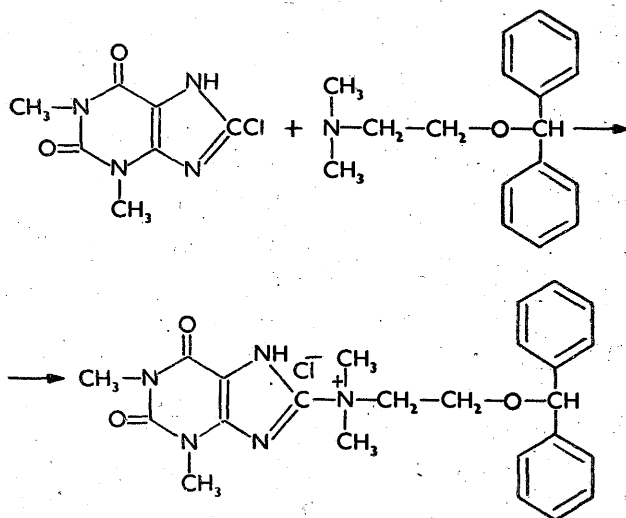
DIMENHYDRINATE

Amosyt. Antemesin. Dramamine. Neptusan. Novomin. Suprimal. Traveline. Vomex A. 8-Chloroteofilinian β-dwumetyloaminobenzhydrylu.




$C_7H_7N_4O_2Cl \cdot C_{17}H_{21}NO$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie i eterze, łatwo w alkoholu i chloroformie. Temp. topn. 102 do 107°. Otrzymuje się go przez kondensację 8-chloroteofiliny z eterem dwuetyloaminobenzhydrylowym (benadrylem):



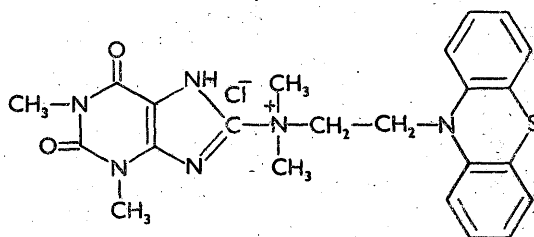
Związek ten chroni kota przed wymiotami po uprzednim podaniu apomorfiny. Podaje się go doustnie, doodbytniczo lub domięśniowo w dawce zazwyczaj 50 mg na pół godziny przed podróżą.

Podobne wyniki otrzymano z produktem powstałym przez kondensację 8-chloroteofiliny z innymi lekami przeciwhistaminowymi, jak np. z fenerganem.

Do tego rodzaju preparatów spotykanych w lecznictwie należy:

AVOMIN

8-Chloroteofilinian prometazyny



$C_{23}H_{25}N_6O_2SCl$

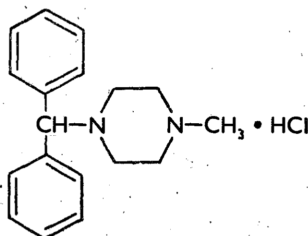
Z późniejszych badań wynikało, że leki przeciwhistaminowe same jako takie mają również działanie przeciwwymiotne. Należą one obecnie do najpewniejszych środków pod tym względem. Spośród pochodnych prze-

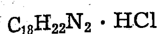
ciwhistaminowych najlepszym działaniem przeciwwymiotnym obdarzone są largaktyl, fenergan (prometazyna), antystyna.

Do tego szeregu leków należą również pochodne benzhydrylowe, mianowicie:

CHLOROWODOREK CYKLIZYNY

Marezine. Marzine. Chlorowodorek 1-benzhydrylo-4-metylopiperazyny.





$C_{18}H_{22}N_2 \cdot HCl$

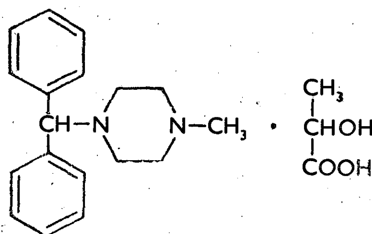
Biały, krystaliczny proszek o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w wodzie, dając roztwory o odczynie kwaśnym.

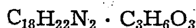
Jest to antagonista histaminy. Jego działanie polega prawdopodobnie na obniżeniu wrażliwości błędnika ucha. Wskutek tego usuwa on zawroty głowy, nudności i wymioty w przypadkach choroby ruchu (morskiej, powietrznej). Jednakże preparat ten nie może być podawany dłużej niż siedem dni. Stosowany w dawkach normalnych (50 mg trzy razy dziennie przed jedzeniem) nie wykazuje działania ubocznego. Przedawkowanie może spowodować suchość w ustach i senność. Stanowi to pewne niebezpieczeństwo dla kierowców pojazdów mechanicznych.

W przypadku, kiedy doustne podawanie preparatu nie jest możliwe, stosuje się chlorocyklizynę w postaci soli kwasu mlekowego w zastrzykach:

MLECZAN CYKLIZYNY

Marezine lactate. Mleczan 1-benzhydrylo-4-metylopiperazyny.



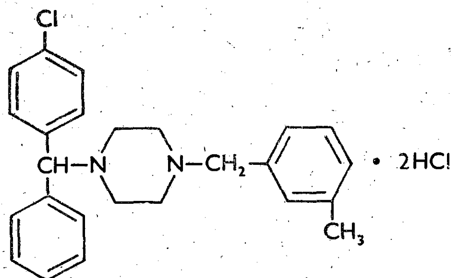


$C_{18}H_{22}N_2 \cdot C_3H_6O_3$

Związek ten ma takie samo działanie jak chlorowodorek. Podaje się go w postaci zastrzyków domięśniowych w dawce 50 mg.

MECLIZINE

Bonamine. Postafène. Meclozine. Navicalm. Neo-Istafen. Ancolan. Neo-Suprimal. Dwuchlorowodorek p-chlorobenzhydrylo-4-m-metylobenzylopiperazyny.



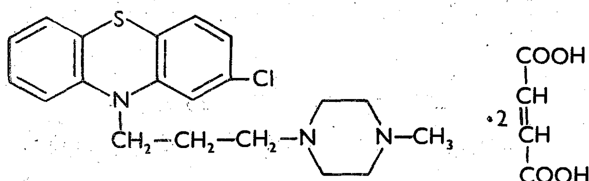

$C_{25}H_{27}N_2Cl \cdot 2HCl$

Biały proszek bez zapachu o łagodnym smaku. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, słabo w alkoholu. Rozpuszcza się w chloroformie, pirydynie. Temp. topn. 215° z rozkładem.

Lek przeciwhistaminowy działa depresyjnie na centralny układ nerwowy, na pobudliwość błędnika i wskutek tego daje doskonałe wyniki w przypadku choroby ruchu (morskiej, powietrznej, górskiej). Wywołuje on jednak działanie uboczne, jak zaburzenia wzrokowe, suchość w ustach, zmęczenie. Jest to stosunkowo mało toksyczny lek, jednak przy jego długotrwałym stosowaniu należy przeprowadzać badania obrazu krwi. Podaje się go doustnie na 1 godzinę przed podróżą w dawce 25 mg do 50 mg. Działanie preparatu trwa od 9 do 24 godzin.

STEMETIL

Compazine. Prochlorperazine. Metylopiperazynopropylochlorofenotiazyny maleinian.




$C_{20}H_{24}N_3SCl \cdot 2C_4H_4O_4$

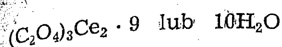
Biały lub lekkożółtawy drobny proszek, praktycznie bez zapachu. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, nie rozpuszcza się w eterze, benzenie, chloroformie. Temp. topn. 220°.

Pochodna fenotiazyny polecana specjalnie do zwalczania nudności i wymiotów różnego pochodzenia. Stosuje się ją również przy nietolerancji leków, zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, przy chorobach wątroby, w przypadku migreny oraz w chorobach umysłowych. Podaje się ją doustnie w dawce 10 mg trzy razy dziennie.

Do leków przeciwwymiotnych należy również:

PEREMESIN

Szczawian ceru.


$(C_2O_4)_3Ce_2 \cdot 9$ lub $10H_2O$

Otrzymuje się go jako produkt uboczny przy wyodrębnianiu toru z monazytu. W lecznictwie stosowany jest jako koloidowy szczawian cerawy przy zwalczaniu wymiotów, specjalnie u ciężarnych.

6. LEKI WYKRZTUŚNE

Leki wymiotne należą do grupy środków działających na przewód pokarmowy. Ponieważ leki te zazwyczaj mają również działanie wykrztuśne, przeto do grupy leków działających na przewód pokarmowy można dołączyć leki wykrztuśne — *expectorantia*.

Środki wykrztuśne stosowane są w przypadku np. schorzeń oskrzeli, kiedy zachodzi konieczność wyrzucenia — wykrztuszenia śluzu. Efekt ten można otrzymać w różny sposób, między innymi przez obniżenie lepkości (wiskozy) wydzielin oskrzelowych, które stają się bardziej płynne i łatwe do wykrztuszenia. Efekt ten można otrzymać również przez obniżenie napięcia powierzchniowego wydalin. Ponieważ środki wymiotne zwiększają wydzielanie gruczołów przewodu pokarmowego i oddechowego, przeto usunięcie wydzielin oskrzelowych można osiągnąć również przez podawanie małych dawek środków wymiotnych.

Działanie wykrztuśne wykazują następujące leki:

SAPONINY

Wpływają one prawdopodobnie na śluzówkę żołądka, a więc działają odruchowo.

Właściwości wykrztuśne wykazują również sole amonowe. Działają one resorptywnie. Do stosowanych w lecznictwie soli amonowych należą:

CHLOREK AMONOWY — *AMMONIUM CHLORATUM*

Salmiak. *Ammonii chloridum.* (FP III).


NH_4Cl

Bezbarwne, przezroczyste, twarde kawałki o włóknisto-krystalicznej budowie albo biały, krystaliczny proszek. Jest to sól nieco higroskopijna, bez zapachu, o smaku orzeźwiająco-słonawym. Rozpuszcza się w 3 częściach wody, w 1 części wody wrzącej, w około 60 częściach spirytusu. Dość łatwo rozpuszcza się w glicerynie. Produkt oficynalny, wysuszony nad kwasem siarkowym, powinien zawierać nie mniej niż 99,5% NH_4Cl.

Chlorek amonowy otrzymuje się działaniem amoniaku na kwas solny:


$$NH_3 + HCl = NH_3 \cdot HCl \text{ lub } NH_4Cl$$

Wprowadzony do ustroju chlorek amonowy ulega rozpadowi do wolnego kwasu solnego i do amoniaku. Amoniak następnie przekształca się w mocznik. W ustroju pozostaje więc wolny kwas solny i dlatego sól ta podana doustnie w dawce 0,3 g/kg wywołuje silną kwasicę — wskutek zakwaszenia ustroju koloidy tkanek i krwi ulegają odpęcznieniu i oddają duże ilości wody. Woda ta jest wydalana przez nerki, stąd działanie moczopędne chlorku amonowego.

Na błony śluzowe przewodu pokarmowego sól ta działa drażniąco, na błony śluzowe oskrzeli natomiast odflegmiająco, stykając się bowiem z dwutlenkiem węgla uwolniony amoniak przekształca się w kwaśny węglan amonowy:



$$NH_3 + CO_2 + H_2O = NH_4HCO_3$$

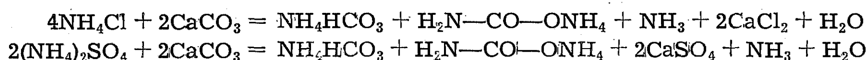
Powstały węglan rozluźnia i rozpuszcza lepki śluz. Tym się tłumaczy działanie wykrztuśne chlorku amonowego. Węglan amonowy pobudza również ruchy rzęskowe przybłonka dróg oddechowych. Z tych względów chlorek amonowy należy do silnych środków wykrztuśnych.

WĘGLAN AMONOWY — *AMMONIUM CARBONICUM*

Sól lotna. *Ammonii carbonas.* (FP II).

Bezbarwne, przezroczyste, twarde kawałki krystaliczne lub drobnokrystaliczny proszek o smaku i zapachu amoniaku. Rozpuszcza się w 5 częściach wody (powoli), roztwory tej soli mają odczyn alkaliczny.

Otrzymuje się go technicznie przez suchą destylację mieszaniny chlorku względnie siarczanu amonowego i węglanu wapniowego:



$$4NH_4Cl + 2CaCO_3 = NH_4HCO_3 + H_2N—CO—ONH_4 + NH_3 + 2CaCl_2 + H_2O$$
$$2(NH_4)_2SO_4 + 2CaCO_3 = NH_4HCO_3 + H_2N—CO—ONH_4 + 2CaSO_4 + NH_3 + H_2O$$

Preparat zamieszczony w FP II jest więc mieszaniną mniej więcej równych części wodorowęglanu amonowego NH_4HCO_3 i karbaminianu amonowego $H_2N—CO—ONH_4$.

Sól ta upłynnia wydzieliny dróg oddechowych; obecnie jest mało stosowana.

Węglan amonowy używany jest w gospodarstwie domowym jako proszek do pieczenia ciasta, ponieważ w temperaturze wyższej ulega rozkładowi dając lotne ciała: dwutlenek węgla i amoniak, spulchniające ciasto. Reakcja przebiega według następującego równania:



$$NH_4HCO_3 = NH_3 + CO_2 + H_2O \qquad H_2N—CO—ONH_4 = 2NH_3 + CO_2$$

KWAŚNY WĘGLAN AMONOWY — *AMMONIUM BICARBONICUM*

Ammonii bicarbonas. Sal volatile. Wodorowęglan amonowy. (FP III).
NH_4HCO_3

Białe kryształy lub biały krystaliczny proszek o zapachu amoniaku i ostrym smaku. Nieco higroskopijny, w temperaturze pokojowej ulatnia

się powoli, ogrzany powyżej 60° ulatnia się szybko, rozkładając się na amoniak, dwutlenek węgla i wodę. Rozpuszcza się w 5,5 częściach wody, w wodzie gorącej rozkłada się. Nie rozpuszcza się w spirytusie.

Otrzymuje się go przepuszczając dwutlenek węgla przez wodny roztwór amoniaku:



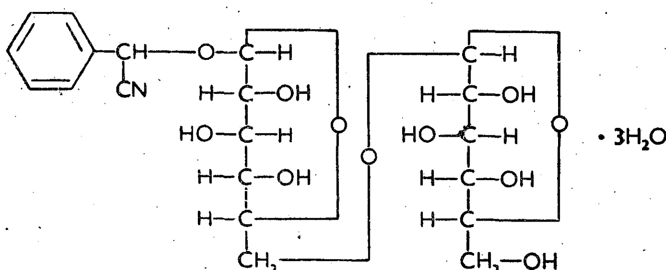
$$NH_3 + H_2O + CO_2 = NH_4HCO_3$$

Lek ten podany doustnie działa drażniąco na śluzówki. Stosowany bywa jako środek wykrztuśny, jednak większe jego dawki mogą wywołać nudności. Podaje się go w roztworze.

Z glikozydów tej grupy w lecznictwie zastosowanie znalazła:

AMIGDALINA — *AMYGDALINUM*

Amigdalozyd. Amygdalin.

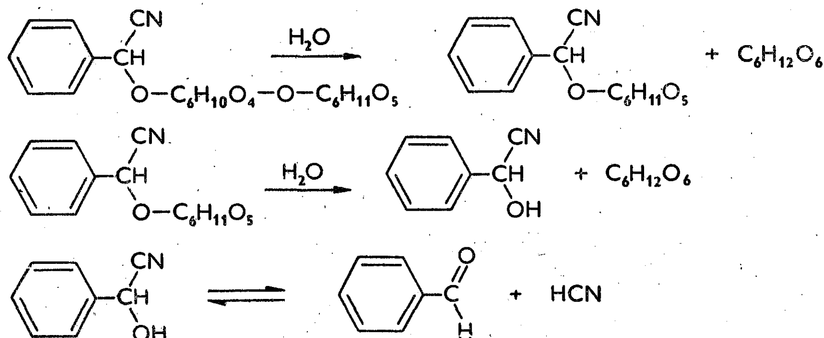




$C_{20}H_{27}NO_{11} \cdot 3H_2O$

Białe, błyszczące kryształy bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 15 częściach wody zimnej, łatwiej w gorącej, w 904 częściach spirytusu, w 12 częściach spirytusu wrzącego. Nie rozpuszcza się w eterze. Wysuszona w temp. 120° topi się w temperaturze około 205° z rozkładem. $[\alpha]_D^{20}$ —39,7°.

Pod działaniem rozcieńczonego kwasu solnego ulega hydrolitycznemu rozszczepieniu dając aldehyd benzoesowy, cyjanowodór i dwie cząsteczki glikozy. Proces ten przebiega stopniowo pod działaniem enzymów zawartych w nasionach:



Amigdalina wyodrębniona została w 1830 roku przez Robiquet i Charlard. Otrzymuje się ją z gorzkich migdałów, które po odtłuszczeniu wyczerpuje się wrzącym alkoholem, a następnie wytrąca eterem.

Amigdalina ma właściwości wykrztuśne. Podaje się ją doustnie w dawce 0,02 g jednorazowo lub 0,6 g na dobę.

Genina glikozydu amigdaliny — benzaldehydocyjanhydryna — jest składnikiem występującym w następującym preparacie:

WODA Z MIGDAŁÓW GORZKICH — *AQUA AMYGDALARUM AMARARUM*

Aqua Amygdalae amarae. Aqua Amygdalae amarae artificialis. (FP III).

Właściwym ciałem czynnym tego preparatu jest:

CYJANOWODÓR — *ACIDUM HYDROCYANICUM*

Kwas pruski. Nitryl kwasu mrówkowego. *Acidum cyanhydricum.*

Bezwodny cyjanowodór jest cieczą bezbarwną o specyficznym, przenikliwym zapachu gorzkich migdałów. Miesza się z wodą we wszystkich stosunkach. Temp. topn. —13,4°, temp. wrzenia 25,6°.

Jest to bardzo silna trucizna. Cyjanowodór w lecznictwie spotykany jest w postaci roztworu:

KWAS CYJANOWODOROWY ROZCIEŃCZONY — *ACIDUM HYDROCYANICUM DILUTUM*

(FP III).

Roztwór ten powinien zawierać nie mniej niż 1,9% i nie więcej niż 2,1% cyjanowodoru.

Lek ten podany w dawkach nie przekraczających 2 mg działa pobudzająco na ośrodek oddechowy.

Do leków wykrztuśnych należą również pewne związki antymonu, jak:

TROJSIARCZEK ANTYMONU — *STIBIUM SULFURATUM NIGRUM*

Czarny siarczek antymonawy. *Stibii sulfidum nigrum. Antimonium crudum.* (FP III).

Sb_2S_3

Szaroczarne, krystaliczne, połyskujące kawałki albo szaroczarny, miałki proszek bez zapachu i smaku. W wodzie nie rozpuszcza się.

W lecznictwie ma on tylko ograniczone zastosowanie. Używa się go głównie w weterynarii jako środek wykrztuśny.

Otrzymuje się go przez stapianie siarki z antymonem.

SIARCZEK ANTYMONOWY — *STIBIUM SULFURATUM AURANTIACUM*

Stibii sulfidum aurantiacum. Pięciosiarczek antymonu. Złota siarka. (FP II).

Sb_2S_5

Pomarańczowy, miałki proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie i spirytusie. Rozpuszcza się w amoniaku, w roztworze siarczku amonowego i roztworach wodorotlenków potasowców.

Otrzymuje się go przez ogrzewanie naturalnego trójsiarczku antymonu z siarką i wodorotlenkiem sodowym:



$$4Sb_2S_3 + 8S + 18NaOH = 5Na_3SbS_4 + 3NaSbO_3 + 9HO_2$$

Powstały w tej reakcji sulfoantymonian sodowy po oczyszczeniu poddaje się działaniu kwasów mineralnych:



$$2Na_3SbS_4 + 3H_2SO_4 = Sb_2S_5 + 3Na_2SO_4 + 3H_2S$$

Preparat ten ma zastosowanie jako środek wykrztuśny i wymiotny.

C. LEKI DZIAŁAJĄCE NA JELITO

Zależnie od wywołanego efektu, leki te dzielimy na:
a) leki przeczyszczające,
b) leki zapierające.

1. LEKI PRZECZYSZCZAJĄCE

Trawienie w żołądku obejmuje niektóre tylko pokarmy (białko, węglowodany). Zawartość żołądka, przeprowadzona w stan płynny i zmieszana z kwaśnym sokiem żołądkowym, przechodzi powoli małymi porcjami do jelita, gdzie trawieniu ulegają wszystkie składniki pokarmowe. Przesuwanie się treści żołądka i jelita odbywa się na skutek ruchu perystaltycznego, od którego zależy normalna praca całego przewodu pokarmowego. Jeżeli z jakichkolwiek powodów ruch ten zostanie zahamowany, wówczas utrudnione zostaje przesuwanie się treści, trawienie ulega zaburzeniu. W takich przypadkach podaje się środki ułatwiające wypróżnienie — leki przeczyszczające — *laxantia* lub z greckiego — *cathartica*.

Leki przeczyszczające dzielono swego czasu na kilka grup, zależnie od siły ich działania. Odróżniano: 1) *Aperitiva* — środki regulujące, 2) *Laxantia* — środki rozwalniające, 3) *Purgantia* — środki przeczyszczające, 4) *Drastica* — środki działające drastycznie.

Obecnie wiemy, że siła działania leków przeczyszczających zależy od dawki i wskutek tego wprowadzono inny podział, mianowicie:

1) Leki działające na czynność żołądka oraz odruchowo na czynność jelita grubego — dawniejsze *aperitiva*.

2) Leki upłynniające treść jelita i zwiększające jego zawartość. Powoduje to wzmożenie ruchu perystaltycznego i wypróżnienie normalne. Są to dawniejsze *laxantia*.

3) Leki silnie rozcieńczające i zwiększające zawartość jelita, co powoduje znaczne wzmożenie perystaltyki. Są to dawniejsze *purgantia*.

Obecnie przyjmuje się jeszcze inny podział, oparty na właściwościach farmakodynamicznych i chemicznych rozpatrywanego leku. Podział ten obejmuje następujące grupy:

1) Leki zwiększające objętość:
   a) osmotycznie czynne,
   b) pęczniejące.
2) Leki drażniące:
   a) pochodne antrachinonu,
   b) pochodne fenoloftaleiny,
   c) chlorek rtęciawy,
   d) oleje i żywice.
3) Leki zmiękczające i zwilżające.

a. Leki zwiększające zawartość jelita

W przypadku, kiedy obstrukcja pochodzi ze spożycia zbyt skoncentrowanego pożywienia, stosuje się leki zwiększające objętość zawartości jelita. Do tego rodzaju leków należą: a) leki osmotycznie czynne, b) leki pęczniejące.

a) Leki osmotycznie czynne

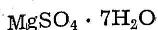
Do grupy tej należą przede wszystkim sole mineralne, które tworzą jony trudno resorbowalne przez ścianki jelita. Mechanizm działania takich soli polega na ich osmotycznym zachowaniu się. Roztwory wodne soli łatwo resorbowalnych z jelita nie wywierają na nie silniejszego działania farmakologicznego. Stężone roztwory soli trudno wchłanianych działają przeczyszczająco, ponieważ nie mogą przeniknąć przez ścianę jelit, odgrywających rolę błony osmometru. Wskutek działania sił osmotycznych powstaje prąd wody, płynący z jelitowych naczyń krwionośnych do jelita. Prąd ten rozcieńcza treść jelita i teoretycznie powinien trwać tak długo, aż treść osiągnie stężenie molekularne krwi. Praktycznie jednak nie dochodzi nigdy do tego stanu równowagi osmotycznej pomiędzy treścią jelita a krwią. Gromadzący się w jelitach cienkich płyn naciska na ścianki jelita, powodując pobudzenie ruchu robaczkowego jelita i przesunięcie treści. Tego rodzaju środki działają więc przeczyszczająco i należą do tak zwanych osmotycznych środków przeczyszczających. Po doustnym podaniu soli trudno ulegających wchłanianiu z przewodu pokarmowego obserwujemy duże przekrwienie jelit. Wskutek odciągania większych ilości wody z krwi środki te działają odciążająco na czynność nerek i dlatego bywają niekiedy stosowane w schorzeniach nerek.

Tego rodzaju sole pobudzają również czynność wszystkich gruczołów trawiennych, wzmacniają ogólną przemianę materii i dlatego znalazły zastosowanie w schorzeniach przemiany materii oraz jako leki odtłuszczające. Działają one również pobudzająco na wydzielanie się soku jelitowego, trzustkowego oraz żółci i dlatego znalazły również zastosowanie jako leki żółciopędne — *cholagoga*.

Leki osmotyczne podaje się na czczo, aby dostawały się bezpośrednio do jelita i nie powodowały niepotrzebnego podrażnienia żołądka. Do soli przeczyszczających, stosowanych w lecznictwie, należą:

SIARCZAN MAGNEZOWY — *MAGNESIUM SULFURICUM*

Sól gorzka. Sól angielska. *Magnesii sulfas*. (FP III).



$MgSO_4 \cdot 7H_2O$

Bezbarwne, pryzmatyczne kryształy układu rombowego lub biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słonogorzkim, nieco wietrzejące w ciepłym suchym powietrzu. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 0,3 cz. wody wrzącej. Prawie nie rozpuszcza się w spirytusie. Produkt farmakopealny powinien zawierać nie mniej niż 98,3% $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Siarczan magnezowy otrzymuje się działaniem rozcieńczonego kwasu siarkowego na naturalny węglan magnezowy:



$$MgCO_3 + H_2SO_4 = MgSO_4 + H_2O + CO_2$$

Z kwasami tłuszczowymi, powstającymi w jelitach na skutek zmydlania tłuszczów pokarmowych, siarczan magnezowy tworzy nierozpuszczalne mydła magnezowe. Wprowadzony doustnie wywiera działanie przeczyszczające.

Prócz uwodnionego siarczanu magnezowego w lecznictwie stosujemy również jego postać odwodnioną:

SIARCZAN MAGNEZOWY WYSUSZONY — *MAGNESIUM SULFURICUM SICCATUM*

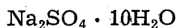
Wysuszona sól epsomska. *Magnium sulfuricum siccatum. Magnesii sulfas exsiccatus. Magnesii sulfas siccatus*. (FP III).

Biały, lekki, higroskopijny proszek bez zapachu, o słonogorzkim smaku. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, prawie nie rozpuszcza się w spirytusie.

Ta postać siarczanu magnezowego powinna zawierać nie mniej niż 70% $MgSO_4$. Działanie jego jest trzykrotnie silniejsze od działania soli krystalicznej. Krystaliczny siarczan magnezowy oraz wysuszony siarczan magnezowy podaje się doustnie w dawce 15 g.

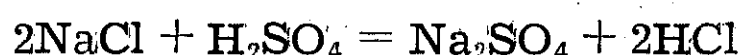
SIARCZAN SODOWY — *NATRIUM SULFURICUM*

Sól glauberska. *Natrii sulfas. Sal Glauberi. Natrium sulfuricum crystallisatum.* (FP III).


$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$

Bezbarwne, przezroczyste kryształy układu jednoskośnego, bez zapachu, o gorzkawosłonym smaku. Na powietrzu szybko wietrzeje. Rozpuszcza się w 3 częściach wody przy 15°, w 0,3 częściach wody przy 33°, w 0,5 częściach wody wrzącej. Rozpuszcza się w 30 częściach gliceryny. Nie rozpuszcza się w spirytusie. Temp. topn. 32,4° (rozpuszcza się w wodzie krystalizacyjnej). Preparat wysuszony w temp. 120° powinien zawierać nie mniej niż 99% Na_2SO_4.

Sól glauberską otrzymuje się działaniem kwasu siarkowego na chlorek sodowy w temperaturze około 700°:


$$2NaCl + H_2SO_4 = Na_2SO_4 + 2HCl$$

Wchodzi ona w skład soli karlsbadzkiej. Działanie fizjologiczne siarczanu sodowego jest takie samo jak i siarczanu magnezowego, lecz mniej drażniące i bardziej żółciopędne.

Prócz postaci krystalicznej siarczan sodowy stosowany jest w lecznictwie również w postaci wysuszonej:

SIARCZAN SODOWY BEZWODNY — *NATRIUM SULFURICUM ANHYDRICUM*

Natrium sulfuricum siccatum. Natrii sulfas anhydricus. Natrium sulfuricum dilapsum. (FP III).

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkawosłonym smaku. Rozpuszcza się w 6 częściach wody, słabo w glicerynie, nie rozpuszcza się w spirytusie.

FOSFORAN SODOWY — *NATRIUM PHOSPHORICUM*

Fosforan sodowy dwumetaliczny. Fosforan sodowy dwuzasadowy. *Natrii phosphoras. Natrium phosphoricum bibasicum. Sodium phosphate. Sodii phosphas.* (FP III).


$Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$

Bezbarwne, przezroczyste kryształy bez zapachu, o słonawym smaku. Na powietrzu preparat traci wodę. Rozpuszcza się w 7 częściach wody o temp. 15,5°, w 1 części wody wrzącej, nie rozpuszcza się w spirytusie. Topi się przy 35° (rozpuszcza się w wodzie krystalizacyjnej). Preparat oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 98% $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$.

Sól tę otrzymuje się przez częściowe zobojętnienie kwasu fosforowego węglanem sodowym w obecności fenoloftaleiny:


$$H_3PO_4 + Na_2CO_3 = Na_2HPO_4 + H_2O + CO_2$$

Jest łagodnym środkiem przeczyszczającym osmotycznym (solnym). Podaje się go w małych dawkach jako środek pobudzający wydzielanie

soku żołądkowego. Preparatu tego nie należy podawać z solami alkaloidów, ponieważ na skutek swego zasadowego charakteru może spowodować wytrącanie się wolnych alkaloidów.

Podaje się sól tę doustnie w dawce 2 do 16 g.

Fosforan sodowy na powietrzu traci wodę — ulega wietrzeniu. Z tego powodu należy go przechowywać w szczelnie zamkniętych naczyniach.

Obok soli uwodnionej w lecznictwie stosujemy również jej postać bezwodną:

FOSFORAN SODOWY BEZWODNY — *NATRIUM PHOSPHORICUM SICCATUM*

Natrium phosphoricum dilapsum.



Na_2HPO_4

Biały, drobny proszek chłonący parę wodną. Rozpuszcza się w 12 częściach wody i w 2 częściach wody ciepłej.

Stosuje się go tak samo jak krystaliczny fosforan sodowy.

WINIAN SODOWO-POTASOWY — *NATRIUM-KALIUM TARTARICUM*

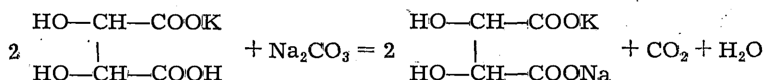
Sól Seignette'a. *Sal Seignetti. Natrii et Kalii tartras. Tartarus natronatus.* (FP III).



$C_4H_4O_6NaK \cdot 4H_2O$

Bezbarwne, przezroczyste kryształy, albo biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o słonawym smaku. Rozpuszcza się w 1,5 częściach wody, niemal nie rozpuszcza się w spirytusie.

Sól tę po raz pierwszy otrzymał aptekarz Seignette, nasycając roztwór kwaśnego winianu potasowego węglanem sodowym:

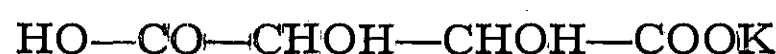


$$2\ \begin{array}{l}\text{HO—CH—COOK}\\ \quad\ \ |\\ \text{HO—CH—COOH}\end{array} + Na_2CO_3 = 2\ \begin{array}{l}\text{HO—CH—COOK}\\ \quad\ \ |\\ \text{HO—CH—COONa}\end{array} + CO_2 + H_2O$$

Jest to środek przeczyszczający. Zwykle podaje się go w postaci proszku musującego (proszki Seidlitza). W małych dawkach ma on działanie moczopędne — diuretyczne. Wydalany jest częściowo w postaci węglanów, wskutek tego nieco alkalizuje mocz. Sól Seignette'a wchodzi w skład preparatu *Species laxantes* — ziółka przeczyszczające (FP III).

KWAŚNY WINIAN POTASOWY — *KALIUM BITARTARICUM*

Kamień winny. *Cremor tartari. Kalii bitartras. Potassii tartras acidus. Tartarus depuratus.* (FP III).



HO—CO—CHOH—CHOH—COOK



$C_4H_5O_6K$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o kwaśnym smaku. Rozpuszcza się w 220 częściach wody, w 20 częściach wody wrzącej. Nie rozpuszcza się w spirytusie.

Otrzymuje się go przez oczyszczanie handlowego kamienia winnego, wytrącającego się na dnie beczek z winem. Jest to typowy środek przeczyszczający. Winiany metali alkalicznych są słabo resorbowane i dlatego działanie przeczyszczające u nich jest wyraźniejsze aniżeli moczopędne i alkalizujące mocz.

W przemyśle spożywczym kwaśny winian potasowy znalazł zastosowanie do wyrobu proszków do pieczenia.

SIARCZAN POTASOWY — *KALIUM SULFURICUM*

Kalii sulfas. (FP III).



K_2SO_4

Bezbarwne, twarde kryształy lub biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkawym smaku. Rozpuszcza się w 11 częściach wody, w 5 częściach wody wrzącej. Nie rozpuszcza się w spirytusie.

Otrzymuje się go w podobny sposób jak sól sodową. Sole potasowe wywierają słabe działanie porażające na zakończenia nerwów czuciowych. Niekiedy stosuje się roztwory siarczanu potasowego do przygotowywania roztworów leków miejscowo znieczulających, bowiem siarczan potasowy wzmaga ich działanie.

Siarczan potasowy działa również przeczyszczająco, jednak na skutek swej znacznej toksyczności nie jest dziś stosowany.

b) Leki pęczniejące

Do leków pęczniejących, zwiększających zawartość jelita, należą niektóre takie ciała, które w środowisku wodnym względnie wilgotnym chłoną wodę, zwiększają swoją objętość i w ten sposób działają wypełniająco. Leki te wprowadzone doustnie po napęcznieniu wywierają ucisk na ścianki jelita, co w wyniku prowadzi do wypróżnienia.

Do grupy leków przeczyszczających tego typu należą koloidy hydrofilowe lub włókna nie ulegające trawieniu. Przedstawicielami tej grupy leków są: agar-agar, manna. Do tej grupy leków należą również:

METYLOCELULOZA

Cellothyl. Hydrolose. Methocel. Syncelose. Ester metylowy celulozy.

Białe granulki rozpuszczalne w wodzie zimnej, nierozpuszczalne w wodzie gorącej. Trwały roztwór najlepiej przyrządza się przez zawieszenie granulek w gorącej wodzie, a następnie oziębienie do $+5°$. Sole kwasów mineralnych, fenole, taniny strącają metylocelulozę w roztworach. Alkohol i glikol zapobiegają tej koagulacji.

Metylocelulozę otrzymuje się działaniem chlorku metylu lub siarczanu dwumetylowego na zawiesiny celulozy w ługach.

Jest to czynnik emulgujący, tworzący żele. Podany w dawce 5 g dwa razy dziennie powoduje zwiększenie zawartości wody w treści jelitowej. Metyloceluloza stosowana bywa do stabilizowania maści i kremów.

b. Leki drażniące

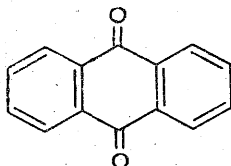
Do tej grupy należą:

a) pochodne antrachinonowe,
b) pochodne fenoloftaleiny,
c) chlorek rtęciowy,
d) oleje i żywice.

a) Pochodne antrachinonu

Do tej grupy leków przeczyszczających należą glikozydy, których geniny są pochodnymi trójhydroksyantrachinonu. Ciała te wywodzą się z antracenu. Wprowadzenie do cząsteczki antracenu grupy wodorotlenowej prowadzi do pochodnych fenolowych, mających właściwości przeczyszczające oraz antyseptyczne.

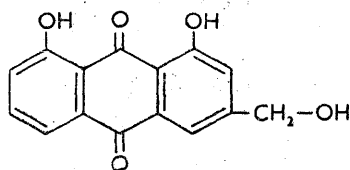
Działaniem dwuchromianu potasowego na antracen w środowisku kwasu siarkowego otrzymuje się antrachinon — pochodną ketonową, powstałą na skutek utlenienia dwóch grup CH środkowego pierścienia:



Antrachinony, zawierające grupy wodorotlenowe w cząsteczce, mają w lecznictwie duże znaczenie jako środki rozwalniające i przeczyszczające. Tego rodzaju związki drażnią ścianki jelita grubego i powodują przyspieszenie jego perystaltyki. Nie wywierają one działania na żołądek ani na jelito cienkie i nie powodują przyzwyczajenia. Związki te działają przeczyszczająco tylko w obecności żółci, która ułatwia ich rozpuszczanie się w treści pokarmowej.

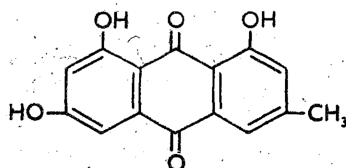
Tego rodzaju glikozydy występują w licznych surowcach roślinnych, jak np. *Rhizoma Rhei, Folium Sennae, Rhamni catharticae, Cortex Frangulae, Cascara Sagrada, Aloe.* Obecność pochodnych, objętych wspólną nazwą oksyantrachinonów, nadaje surowcom farmakodynamiczne właściwości przeczyszczające. Występują one w roślinach w postaci glikozydów lub wolnych genin. Różnią się między sobą budową chemiczną zależnie od surowca, z jakiego pochodzą. W aloe występuje glikozyd ALOINA,

która rozpada się na d-arabinozę oraz aloe-emodynę, czyli 3-hydroksymetylo-1,8-dwuhydroksyantrachinon:

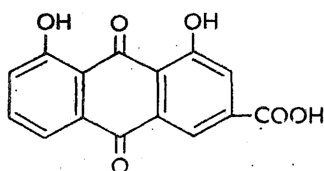


W lecznictwie stosuje się preparaty zawierające mieszaninę glikozydów, otrzymanych z *Cascara Sagrada.* Do preparatów takich należy m. in.: CASCARINE LEPRINCE. Peristaltin.

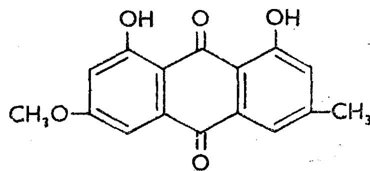
W korze szakłaku — *Cortex Frangulae* — występuje frangula-emodyna, czyli 3-metylo-1,6,8-trójhydroksyantrachinon:



W rabarbarze występuje reina, czyli kwas 1,8-dwuhydroksyantrachinono-3-karboksylowy oraz ester metylowy frangula-emodyny, czyli 3-metylo-6-metoksy-1,8-dwuhydroksyantrachinon:



Reina

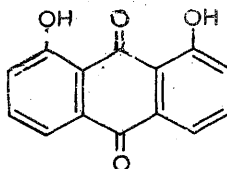


Eter etylowy frangula-emodyny

Do tej grupy leków przeczyszczających należy zaliczyć pochodne antrachinonowe, otrzymane syntetycznie, a mające zastosowanie w lecznictwie. Do nich należą:

ANTRAPUROL — *ANTRAPUROLUM*

Chryzacyna. Istizin. 1,8-Dwuhydroksyantrachinon. (FP III).

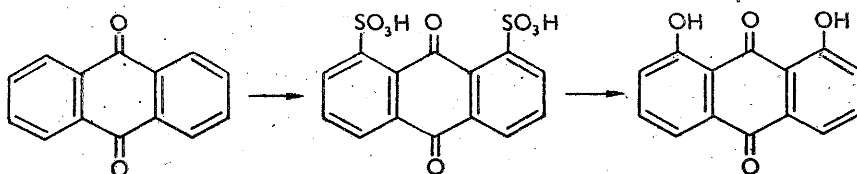


$C_{14}H_8O_4$

Żółtozłociste kryształy w kształcie płytek lub żółtopomarańczowy, krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Słabo rozpuszcza się w wodzie,

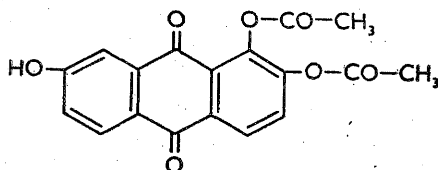
rozpuszcza się w eterze, benzenie, gorącym spirytusie. Temp. topn. 188—189°.

Antrapurol otrzymuje się z antrachinonu, który poddany działaniu dymiącego kwasu siarkowego w temp. 130 — 160° wobec tlenku rtęciowego jako katalizatora, ulega sulfonowaniu. W tych warunkach powstaje kwas 1,8-antrachinonodwusulfonowy, a obok niego kwas 1,5-antrachinonodwusulfonowy. Pochodna 1,8-dwusulfonowa, ogrzana z wodorotlenkiem wapniowym do temp. 140 — 150° w autoklawie, przy silnym mieszaniu, daje antrapurol:



PURGATIN

Purgatol. Dwuacetylotrójhydroksyantrachinon. 1,2-Dwuacetylo-7-hydroksyantrachinon.



$C_{18}H_{12}O_7$

Żółty, krystaliczny proszek, nierozpuszczalny w wodzie. Temp. topnienia 175°.

Emodyny występują w roślinach przeważnie w postaci glikozydów. Wprowadzone do przewodu pokarmowego ulegają one w jelicie cienkim resorpcji, a następnie wydalane są do śluzówek jelita grubego, gdzie rozpadają się do wolnych genin — emodyn, które wywierają działanie przeczyszczające. Proces ten przebiega jednak powoli i wskutek tego działanie ich występuje dopiero po upływie pewnego czasu (6 do 8 godzin). Z tego powodu środki te winno się podawać wieczorem.

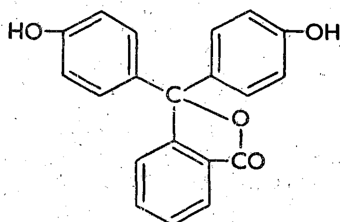
W większych dawkach emodyny wywołują zapalenie śluzówek jelita i powodują skurcze macicy. Dlatego w przypadku ciąży należy je podawać bardzo ostrożnie. Małe ilości pochodnych antrachinonu wydalane są z moczem, któremu nadają charakterystyczne czerwone zabarwienie, zwłaszcza w obecności zasad.

Pod względem siły działania przeczyszczającego emodyny zajmują pośrednie miejsce pomiędzy *purgativa* a *drastica*.

b) Pochodne fenoloftaleiny

Przeczyszczające działanie emodyn przypisuje się obecności w cząsteczce ugrupowania chinonowego. Pod tym względem z emodynami łączy się grupa fenoloftaleiny. Przedstawicielami tej grupy leków przeczyszczających są:

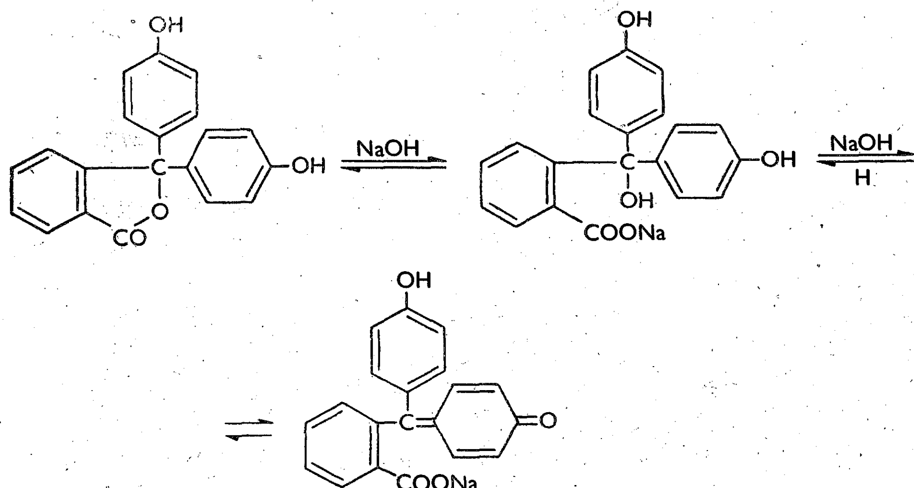
FENOLOFTALEINA — *PHENOLPHTHALEINUM*



$C_{20}H_{14}O_4$

Biały lub lekkożółtawy, krystaliczny proszek. W wodzie prawie nie rozpuszcza się, w spirytusie rozpuszcza się w stosunku 1 : 12, łatwo rozpuszcza się w alkaliach. Roztwory fenoloftaleiny są bezbarwne przy pH 8,5, przy reakcji bardziej alkalicznej przyjmują czerwone zabarwienie. Temp. topn. 262 — 264°.

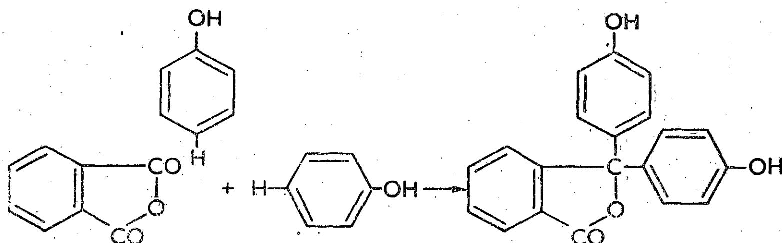
Związek ten istnieje w dwóch odmianach tautomerycznych: bezbarwnej i czerwonej. Występowanie tych odmian zależy od pH roztworu. Zmiana zabarwienia następuje przy pH 8,5 i przebiega według następującej reakcji:



Fenoloftaleina otrzymana została w r. 1781 przez A. v. Bayera. Jej właściwości przeczyszczające wykryte zostały przypadkowo przez Zoltana v. Vamossy. W celu ułatwienia kontroli sprzedaży wina rząd węgierski wprowadził przepis wymagający dodawania 1 g fenoloftaleiny na 1 hektolitr wina. Konsumenci tego wina ulegali lekkim zaburzeniom

wskutek przeczyszczających właściwości fenoloftaleiny. Od tego czasu związek ten znalazł zastosowanie w lecznictwie jako łagodny środek przeczyszczający.

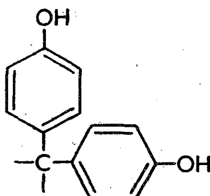
Fenoloftaleinę otrzymuje się przez ogrzewanie 1 cząsteczki bezwodnika ftalowego z 2 cząsteczkami fenolu. Reakcję prowadzi się w temp. 120° i w obecności ciała odwadniającego, jak np. stężonego kwasu siarkowego lub chlorku cynowego.



Wprowadzony *per os* związek ten przechodzi do roztworu dopiero w środowisku alkalicznym jelita i tam wywiera swoje działanie. Skutek leczniczy następuje po upływie 3 do 5 godzin od chwili podania.

Fenoloftaleina wchodzi w skład niektórych preparatów farmaceutycznych, jak np. p u r g e n.

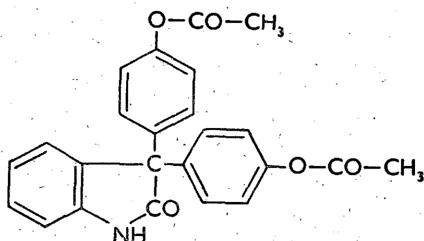
Działanie fenoloftaleiny przypisuje się obecności w jej cząsteczce ugrupowania:



Podobne ugrupowanie zawiera lek przeczyszczający:

IZACEN

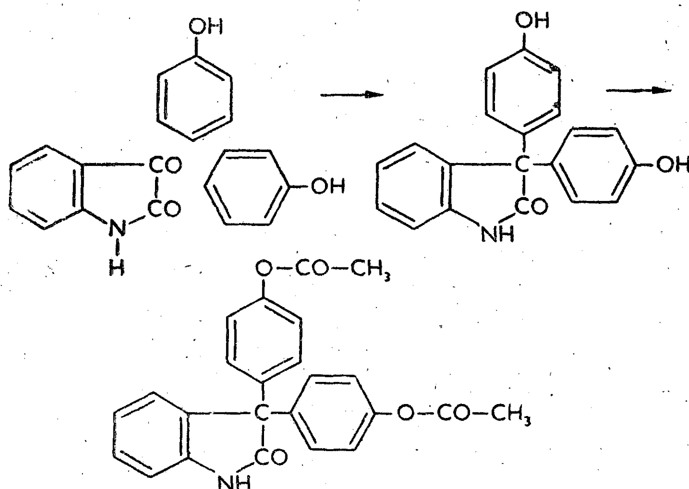
Isapheninum. Laxigen. Procolon. Dwuacetylodwufenoloizatyna. Dwuacetylodwuhydroksydwufenyloindolinon. Dwuacetylodwuhydroksyizatyna.



$C_{24}H_{19}NO_5$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, słabo rozpuszcza się w alkoholu i eterze. Temp. topn. 242°.

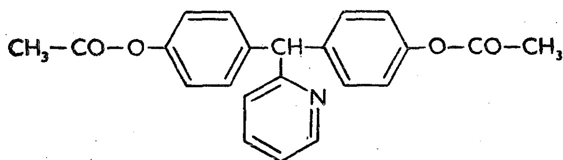
Otrzymuje się go przez kondensację izatyny z fenolem wobec stężonego kwasu siarkowego jako środowiska kondensacyjnego. W reakcji tej powstaje najpierw dwufenoloizatyna, którą następnie acetyluje się bezwodnikiem octowym w temperaturze łaźni wodnej:



Lek ten działa na jelito grube *(colon)*. Skutek przeczyszczający izacenu jest nieco łagodniejszy niż fenoloftaleiny, lecz jego działanie jest pewniejsze. Z przewodu pokarmowego izacen nie ulega resorpcji, wskutek tego nie jest trujący dla ustroju.

DULCOLAX

Dwuacetylo-bis-oksyfenylopirydylometan.



$C_{22}H_{19}NO_4$

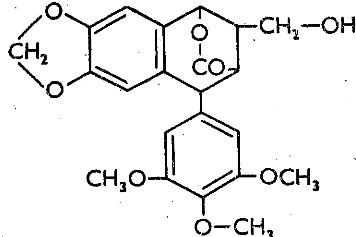
Właściwości fizjologiczne tego związku polegają prawdopodobnie na miejscowym pobudzeniu perystaltyki. Działanie przeczyszczające związek ten zawdzięcza grupom oksyfenylowym. Ponieważ zmydlanie dulkolaksu przebiega powoli w środowisku alkalicznym jelita grubego, dlatego leki tej grupy nazywa się również „kontaktowe środki przeczyszczające". Preparaty bis-oksyfenylowe nie są resorbowane, a działają drażniąco, przeto ta grupa leków znalazła szerokie zastosowanie. Działanie terapeutyczne następuje po upływie 6 do 8 godzin od podania, przeto należy je podawać wieczorem.

Do pochodnych tej grupy leków o działaniu przeczyszczającym należy również:

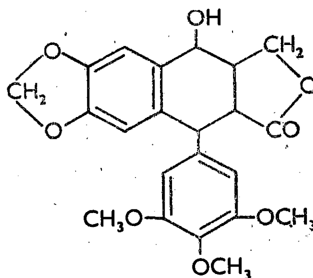
PODOFILINA — *PODOPHYLLINUM*

Resina Podophylli. (FP III).

Produkt ten stanowi mieszaninę różnych związków, otrzymaną z kłącza *Podophyllum peltatum L.* Ciałami czynnymi tej żywicy są podofilotoksyna i pikropodofilina.



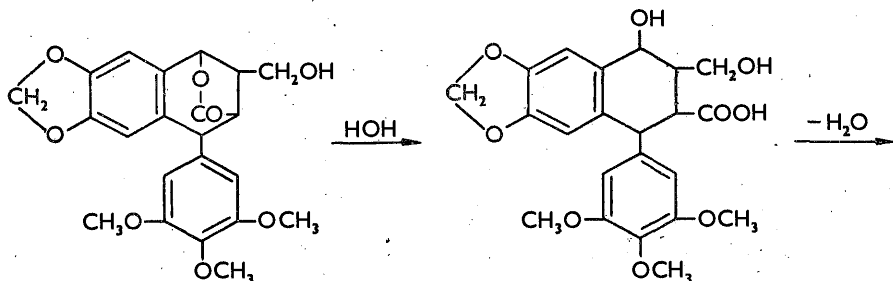
Podofilotoksyna



Pikropodofilina

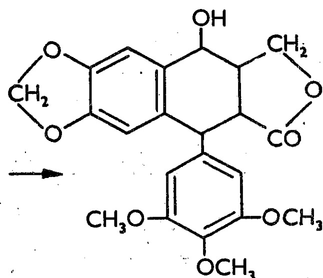
Związki te otrzymuje się przez wyczerpywanie surowca chloroformem. Po odpędzeniu rozpuszczalnika pozostałość wyczerpuje się na gorąco benzenem. Po oziębieniu ciała czynne wykrystalizowują.

Podofilotoksyna i pikropodofilina mają energiczne właściwości przeczyszczające, spowodowane drażniącym działaniem na błony śluzowe przewodu pokarmowego. Działanie to częściowo związane jest z grupą laktonową. Przeprowadzenie podofilotoksyny w pozbawiony tej grupy kwas podofilinowy powoduje całkowite zniknięcie działania przeczyszczającego. Kwas podofilinowy przeprowadzony w pikropodofilinę uzyskuje ponownie właściwości przeczyszczające.



Podofilotoksyna

Kwas podofilinowy



Pikropodofilina

c) Sole rtęciawe

Tę grupę leków przeczyszczających stanowią:

CHLOREK RTĘCIAWY — *HYDRAGYRUM CHLORATUM*

Kalomel. Calomel. *Hydrargyrosi chloridum. Hydrargyrum chloratum mite. Hydrargyrum laevigatum. Hydrargyrum subchloridum.* (FP III).

Hg_2Cl_2

Farmakopealny przetwór stanowi biały lub żółtawobiały, bardzo miałki proszek bez zapachu i smaku. Silnie rozcierany barwi się na kremowo. Nie rozpuszcza się w wodzie i spirytusie. Ogrzewany w probówce ulatnia się, nie topiąc się. Pod mikroskopem wykazuje znaczną ilość kryształków.

Otrzymuje się go według przepisu FP III przez roztarcie i odszlamowanie chlorku rtęciawego sublimowanego. Według Farmakopei Francuskiej chlorek rtęciawy otrzymuje się przez rozcieranie rtęci metalicznej z chlorkiem rtęciowym zwilżonym wodą aż do zupełnego zniknięcia rtęci. Reakcja przebiega według następującego równania:



$$HgCl_2 + Hg = Hg_2Cl_2$$

Powstały produkt poddaje się sublimacji.

Drugą postacią chlorku rtęciowego jest:

CHLOREK RTĘCIAWY PRZYRZĄDZONY ZA POMOCĄ PARY — *HYDRARGYRUM CHLORATUM VAPORE PARATUM*

Hydrargyri chloridum vapore paratum. Hydrargyri subchloridum praecipitatum. (FP III).

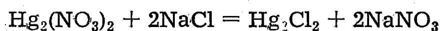
Biały, bardzo miałki proszek bez zapachu i smaku. Silnie rozcierany zabarwia się jasnokremowo. Pod mikroskopem wykazuje zaledwie nieliczne kryształy. Identyfikuje się go na podstawie tych samych reakcji co kalomel.

Przygotowuje się go przez wprowadzenie do kondensatora par kalomelu równocześnie z parą wodną. Chlorek rtęciawy wydziela się w postaci bardzo drobnego proszku, stąd Farmakopea Francuska tę odmianę nazywa: *HYDRAGYRUM PRAECIPITATUM ALBUM.* Nie należy jej mylić z *Hydrargyrum praecipitatum album* Farmakopei Polskiej, w której tą nazwą oznacza się amidochlorek rtęciowy.

Istnieje jeszcze jedna odmiana chlorku rtęciawego:

CHLOREK RTĘCIAWY OTRZYMANY NA DRODZE MOKREJ — *HYDRARGYRUM CHLORATUM VIA HUMIDA PARATUM*

Otrzymuje się go za pomocą reakcji podwójnej wymiany pomiędzy roztworem azotanu rtęciawego w rozcieńczonym kwasie azotowym, a rozcieńczonym roztworem chlorku sodowego:



$$Hg_2(NO_3)_2 + 2NaCl = Hg_2Cl_2 + 2NaNO_3$$

Te trzy odmiany chlorku rtęciawego różnią się między sobą stopniem rozdrobnienia, a więc i siłą działania. Najsłabiej działa kalomel, najsilniej chlorek otrzymany za pomocą pary. Wszystkie te trzy odmiany mają to same zastosowanie, lecz używane są w różnych dawkach. Do wewnątrz zasadniczo podaje się kalomel jako środek przeczyszczający. Działanie przeczyszczające soli rtęciawych, a więc przede wszystkim chlorku rtęciawego, polega na tym, że sól ta wprowadzona *per os* w dawkach 0,05 do 0,2 g tworzy w jelitach małe ilości rozpuszczalnych soli kompleksowych, które drażnią ścianki jelita cienkiego i grubego. Hamuje on również tworzenie się siarkowodoru, związku koniecznego dla perystaltyki jelita.

Chlorek rtęciawy jest nierozpuszczalny w wodzie, nie ulega więc wchłanianiu z przewodu pokarmowego i może być podawany *per os*. W tym jednak przypadku należy starannie zbadać na zawartość rozpuszczalnych soli rtęci. Wykrywa się je na podstawie ich rozpuszczalności w eterze: chlorek rtęciawy wytrząsa się eterem. Po przesączeniu eter odparowuje się, pozostałość rozpuszcza się w wodzie i zadaje siarkowodorem. Wytrącenie się brunatnego osadu dowodzi obecności soli rtęciowych.

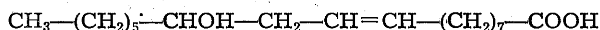
Podając kalomel do wewnątrz należy pamiętać, że daje on szereg niezgodności, między innymi z antypiryną tworzy związek cząsteczkowy — merkurio-antypirynę o znacznie większej sile trującej aniżeli sublimat. Nie należy go podawać bezpośrednio po jedzeniu, ponieważ wówczas może on przekształcić się w kompleksowe rozpuszczalne związki rtęci, a zatem silnie trujące.

d) Oleje i żywice

Do tej grupy leków należą:

KWAS RYCYNOWY — ACIDUM *RICINOLEICUM*

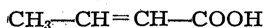
Kwas rycynolowy.



$$CH_3—(CH_2)_5—CHOH—CH_2—CH{=}CH—(CH_2)_7—COOH$$

Kwas ten powstaje w przewodzie pokarmowym z rozkładu oleju rycynowego pod wpływem fermentu lipazy. W zasadowym środowisku jelita kwas ten przekształca się w sól rycynolową, która przyspiesza perystaltykę jelita cienkiego i hamuje antyperystaltykę jelita grubego nie przyspieszając jego perystaltyki. Mydło rycynowe łatwo ulega resorpcji. Olej rycynowy jednak stale ulega powolnemu zmydlaniu, wskutek tego utrzymuje się wystarczające stężenie czynnika działającego. Na skutek powolnego przebiegu procesu zmydlania oleju rycynowego, efekt jego działania występuje dopiero po upływie 6 do 10 godzin od chwili podania.

Olej krotonowy zmydlany uwalnia kwas krotonowy lub krotonolowy:



$$CH_3—CH=CH—COOH$$

występujący w dwóch postaciach przestrzennych *cis* i *trans*.

Do tej grupy środków przeczyszczających należy również wiele żywic roślinnych, zawartych np. w *Tuber Jalapae* lub *Fructus Colocynthidis*.

e) Siarka

Do środków przeczyszczających zaliczyć należy również siarkę, występującą w lecznictwie w kilku postaciach:

SIARKA SUBLIMOWANA OCZYSZCZONA — *SULFUR SUBLIMATUM DEPURATUM*

Oczyszczony kwiat siarczany. Siarka oczyszczona przestalona. *Sulfur depuratum. Sulfur Lotum.* (FP III).

Otrzymuje się ją z oczyszczenia siarki sublimowanej, pozbawia domieszek i kwasu siarkowego przemywając rozcieńczonym amoniakiem.

Stosuje się ją do wewnątrz jako środek przeczyszczający.

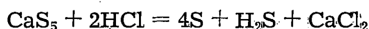
SIARKA STRĄCONA — *SULFUR PRAECIPITATUM*

Tę postać siarki otrzymuje się w następujący sposób: najpierw przyrządza się pięciosiarczek wapniowy gotując siarkę sublimowaną z wodorotlenkiem wapniowym i wodą:



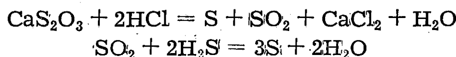
$$12S + 3Ca(OH)_2 = 2CaS_5 + CaS_2O_3 + 3H_2O$$

Do otrzymanego roztworu dodaje się rozcieńczonego kwasu solnego w takiej ilości, aby płyn był wyraźnie alkaliczny. Reakcja przebiega według następującego równania:



$$CaS_5 + 2HCl = 4S + H_2S + CaCl_2$$

Przy silniejszym zakwaszeniu rozkładowi ulega również tiosiarczan wapniowy:



$$CaS_2O_3 + 2HCl = S + SO_2 + CaCl_2 + H_2O$$
$$SO_2 + 2H_2S = 3S + 2H_2O$$

Powstający wówczas dwutlenek siarki reaguje z siarkowodorem i daje siarkę, wydzielającą się w postaci grubych kłaczków, a nie w postaci rozdrobnionej. Z tej przyczyny należy unikać nadmiaru kwasu solnego.

Siarka strącona jest lepiej rozdrobniona aniżeli siarka sublimowana i dlatego jej działanie jest znacznie silniejsze.

Stosuje się ją na zewnątrz w chorobach skóry. Do wewnątrz ma ona zastosowanie jako lek przeczyszczający.

Siarka nie działa w żołądku, ponieważ nie ulega tu zmianom. W jelitach natomiast zostaje zredukowana i przechodzi w siarkowodór, drażniący ścianki jelit i zwiększający wskutek tego ich ruch robaczkowy. Wobec tego, że siarkowodór tworzy się w jelitach bardzo powoli, jego działanie przeczyszczające jest niezależne od wielkości dawki i jest słabe. Siarka podana w bardzo wielkim rozdrobnieniu, np. w postaci mleka siarkowego, zwiększa ruch robaczkowy jelit i wywołuje biegunki.

c. Leki zmiękczające i zwilżające

Leki tej grupy ułatwiają przesuwanie się mas kałowych. Do tej grupy należy przede wszystkim:

PARAFINA CIEKŁA — *PARAFFINUM LIQUIDUM*

Olej parafinowy. *Oleum minerale album. Petrolatum liquidum.* (FP III).

Bezbarwna, przezroczysta, oleista ciecz bez zapachu i smaku.

Otrzymuje się ją z frakcji olejów ciężkich podczas destylacji ropy naftowej. Składa się ona przeważnie z wyższych węglowodorów alifatycznych, zawierających od 10 do 16 atomów węgla.

Dla ustroju człowieka parafina ciekła jest całkowicie obojętna. Nie ulega ona resorpcji z przewodu pokarmowego i wskutek tego nie ma znaczenia jako środek spożywczy. Zostaje ona wydalona w postaci nie zmienionej i ma działanie przeczyszczające. Mechanizm działania przeczyszczającego parafiny ciekłej polega na przytrzymywaniu wody w jelitach. W przypadkach patologicznych z jelita grubego resorbuje się dużo wody. Stwardniałe masy kałowe utrudniają perystaltykę i powodują zaparcie. Parafina ciekła w przewodzie pokarmowym tworzy emulsję z wodą, a tym samym utrudnia jej resorpcję i w ten sposób utrzymuje odpowiednią konsystencję masy, umożliwiając perystaltykę.

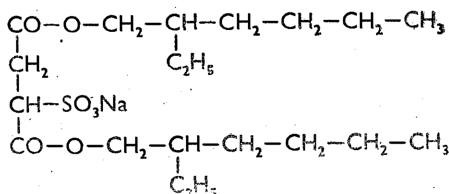
Ujemną stroną oleju parafinowego jest to, że przy długotrwałym podawaniu może nastąpić zanik odruchu defekacyjnego. Stwierdzono nadto, że rozpuszczalne w olejach witaminy rozpuszczają się również i w oleju parafinowym, a przy trudnej jego resorpcji zostaje także utrudniona resorpcja tych witamin.

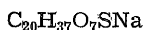
W lecznictwie parafina ciekła ma nadto zastosowanie jako *vehiculum* do wyrobu licznych preparatów galenowych. Wchodzi w skład tzw. wazolimentów.

Do leków zwilżających masy kałowe należy:

SULFOBURSZTYNIAN DWUOKTYLOSODOWY — *DIOCTYL SODIUM SULFOSUCCINATE*

Aerosol O.T. Colace. Doxinate.





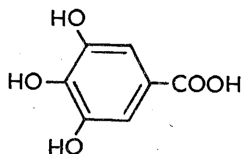
Biały, podobny do wosku plastyk o charakterystycznym zapachu. Rozpuszcza się w 70 częściach wody, łatwo rozpuszcza się w alkoholu i glicerynie. Silne zasady rozkładają go.

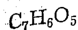
Jest to związek należący do grupy *detergentia* — środków oczyszczających. Farmakologicznie jest to związek stosunkowo obojętny. Obniża on napięcie powierzchniowe w przewodzie pokarmowym przy podaniu doustnym, powodując lepsze zmieszanie się wody z masami kałowymi, co często daje stolec miękki i bardziej jednorodny. Z tego względu związek ten stosowany jest w leczeniu zaparcia. Podaje się go doustnie w dawce 10 do 20 mg dziennie u dzieci i 10 do 60 mg dla dorosłych.

2. LEKI ZAPIERAJĄCE

Zahamowanie ruchu robaczkowego jelit powoduje zaparcie. Istnieją również stany rozwolnienia — biegunki. W wielu przypadkach biegunki są naturalną obroną ustroju, zmierzającą do wydalania czynników szkodliwych. Z tego powodu bardzo często przy ostrej infekcji jelita podaje się leki przeczyszczające, pomimo występującej biegunki. W tym przypadku chodzi o podtrzymanie samoobrony ustroju. Jednakże częste biegunki mogą prowadzić do utraty wielkich ilości wody i soli. Z drugiej strony — biegunki powodują drażnienie jelit i przyspieszają resorpcję między innymi ciał szkodliwych, jakie się dostały do przewodu pokarmowego i wywołały biegunki. Z tego względu przy długotrwałych biegunkach podaje się leki zapierające — *obstipantia*.

Do najstarszych leków zapierających należą surowce roślinne zawierające garbniki, pochodne kwasu galusowego — należącego do grupy trójhydroksykwasów. Przedstawicielem trójhydroksykwasów, zawierających kilka grup wodorotlenowych w cząsteczce obok grupy karboksylowej, jest wykryty w r. 1785 przez Scheelego:





Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku ściągającym. Słabo rozpuszcza się w wodzie (1 : 90), bardzo łatwo w wodzie wrzącej, glicerynie, alkoholu i eterze. Temp. topn. 239°.

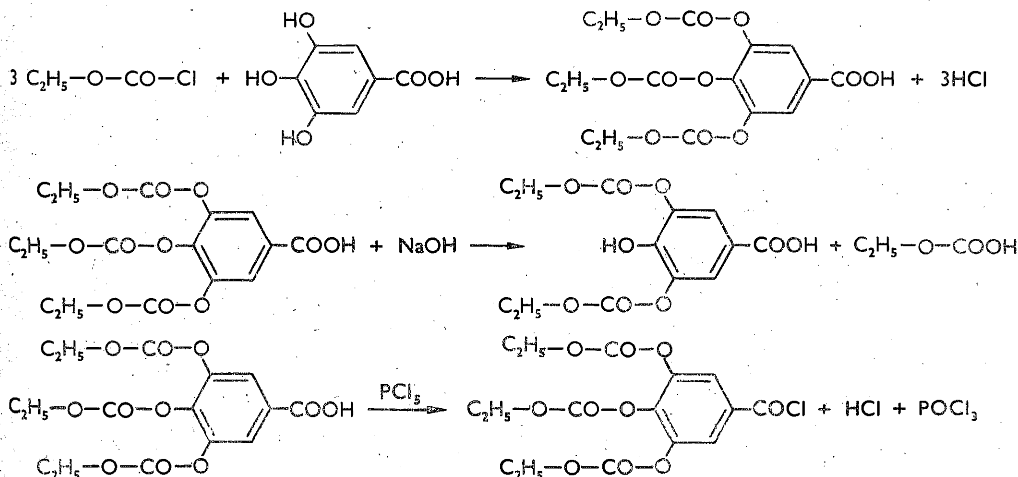
Kwas ten w postaci wolnej nie ma większego zastosowania w lecznictwie. Pochodne jego natomiast, a zwłaszcza sole bizmutawe, mają duże znaczenie jako leki ściągające. Tu należą: zasadowy galusan bizmutawy = dermatol oraz oksyjodogalusan bizmutawy = airol.

Kwas galusowy, czyli 3,4,5-trójhydroksyfenylo-1-karboksylowy otrzymuje się przez hydrolizę taniny za pomocą rozcieńczonych kwasów. W przemyśle otrzymuje się go drogą hydrolizy za pomocą grzybów *Aspergillus niger* lub *Penicillium glaucum*. Grzyby te zawierają ferment tannazę, rozkładający taninę na cukier i kwas galusowy.

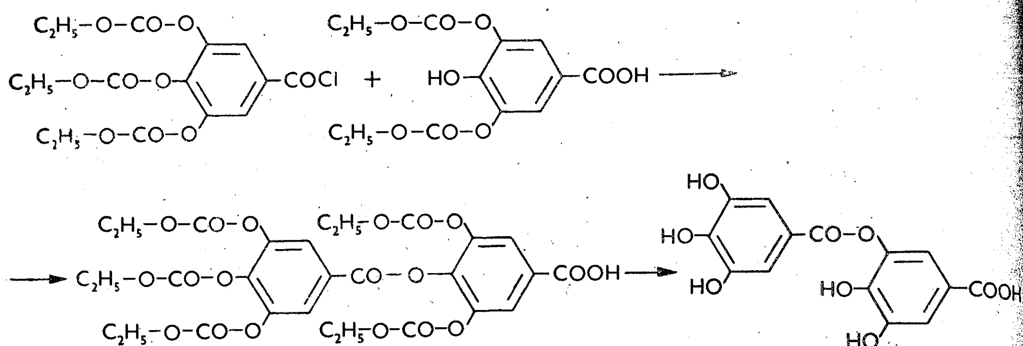
Garbniki

Aromatyczne hydroksykwasy mogą łączyć się z sobą i tworzyć estry o charakterze fenoli. Związkom tym, wskutek ich analogii z pepsydami, Emil Fischer nadał nazwę DEPSYDY, od greckiego *depsein* = garbować.

Najważniejszą grupę depsydów, ze względu na łączność z garbnikami, tworzy kwas galusowy. Syntezy depsydów dokonał E. Fischer i Freudenberg w następujący sposób: kwas galusowy estryfikuje się chlorowęglanem etylowym. Otrzymany kwas trójkarboetoksygalusowy zmydla się 1 cząsteczką ługu sodowego, drugą cząsteczkę tego kwasu przeprowadza się w chlorek kwasowy działaniem pięciochlorku fosforu:



Obie powstałe cząsteczki reagują teraz z sobą i wytwarzają kwas pięciokarboetoksy-p-galoilogalusowy, czyli dwudepsyd. Przez zmydlenie odczepia się grupy karboetoksylowe, przy czym następuje wędrówka reszty kwasu galusowego z pozycji *para* w pozycję *meta*. Powstały dwudepsyd jest kwasem m-galoilogalusowym albo kwasem m-dwugalusowym:



Kiedy łączą się ze sobą dwie cząsteczki hydroksykwasów, powstają dwudepsydy. W przypadku łączenia się trzech cząsteczek powstają trójdepsydy, przy większej liczbie — wielodepsydy.

Depsydy są w ścisłym związku z garbnikami, ciałami naturalnymi występującymi w wielu roślinach. Mają one wiele wspólnych właściwości, dają mianowicie nierozpuszczalne związki z metalami ciężkimi; z solami żelaza dają osad lub zabarwienie ciemnoniebieskie albo zielone; strącają białko, garbują skórę.

Pod względem chemicznym garbniki dzielimy na dwie grupy:

1. Garbniki ulegające hydrolizie, mające więc wiązanie o charakterze estrowym. Wywodzą się one z kwasu galusowego.

2. Garbniki nie ulegające hydrolizie, które nie mają wiązania estrowego, lecz pomiędzy atomami węgla. Są to ciała o mniej znanej budowie.

Garbniki spotykane w lecznictwie należą przede wszystkim do pierwszej grupy. Przedstawicielem ich jest:

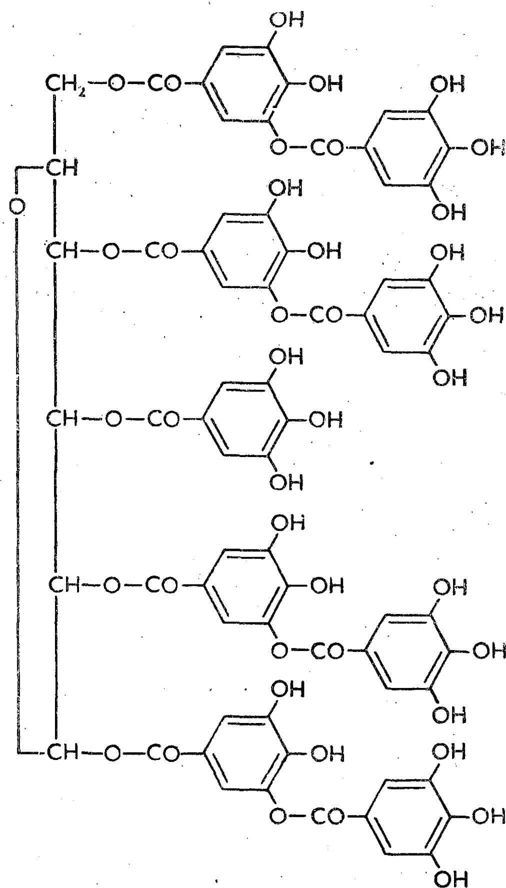
TANINA — *TANNINUM*

Kwas taninowy. *Acidum gallotannicum. Acidum tannicum.* (FP III).

Żółtawy lub jasnobrunatny, bezpostaciowy proszek albo lśniące płatki bez zapachu lub o słabym zapachu, o cierpkim, ściągającym smaku. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 1 części spirytusu, w 1 części gliceryny; bardzo słabo rozpuszcza się w eterze, chloroformie. Z chlorkiem żelazowym daje ciemnoniebieski, prawie czarny osad, znikający po dodaniu kwasu siarkowego. Z żelatyną i kleikiem skrobiowym daje osad.

Otrzymuje się ją z galasówek różnych roślin.

Pod względem chemicznym jest to ester fenolokwasów lub depsydów i glikozy. Pięć grup hydroksylowych glikozy w chińskiej taninie jest podstawionych kwasem galusowym, m-dwugalusowym, a może nawet i trójgalusowym. Ponieważ według Fischera na 1 cząsteczkę glikozy w taninie przypada 9 cząsteczek kwasu galusowego, przeto wzór taniny prawdopodobnie jest następujący (wg Karrera):



Pod względem farmakodynamicznym tanina należy do środków ściągających, gdyż z białkiem i substancjami klejowatymi daje nierozpuszczalne osady. Właściwość ta łączy wszystkie ciała ściągające i warunkuje ich działanie.

W lecznictwie tanina stosowana jest jako ciało ściągające *(adstringens)* oraz jako ciało przeciwzapalne w schorzeniach błon śluzowych.

Garbniki zachowują się jak kwasy. W stosowaniu doustnym mają one wiele przykrych cech, jak bardzo nieprzyjemny smak oraz garbujące działanie na błony śluzowe jamy ustnej, przełyku i żołądka. Z tego powodu wprowadzono szereg preparatów garbnikowych nie mających tych przykrych właściwości. Do takich preparatów należą:

BIAŁCZAN TANINY — *TANNINUM ALBUMINATUM*

Albuminum tunnicum. Albuminis tannas. Tannalbin. (FP III).

Brunatny, bezpostaciowy proszek bez zapachu i smaku. Niemal nie rozpuszcza się w wodzie i spirytusie; rozpuszcza się w roztworach wodorotlenków potasowców.

Otrzymuje się go przez dodanie obliczonej ilości albuminy do roztworu taniny aż do jej całkowitego wytrącenia. Tanalbina z chlorkiem żelazowym w roztworze wodnym daje niebieskie zabarwienie. Po zagotowaniu wodnego roztworu tanalbiny z ługiem sodowym i następnym zakwaszeniu kwasem solnym wydziela się siarkowodór.

Jest to namiastka taniny. Ulega ona rozszczepieniu na taninę i albuminę dopiero w jelitach i wskutek tego nie drażni górnych dróg pokarmowych.

METYLENODWUTANINA — *METHYLENUM DITANNICUM*

Tannoform. (FP II).

Żółtawobrunatny, lekki proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu bezwodnym, w amoniaku, w roztworach wodorotlenków i węglanów potasowców. Temp. topn. około 230°.

Jest to produkt kondensacji taniny z aldehydem mrówkowym. Stosuje się ją zewnętrznie do maści oraz przysypek.

DWUACETYLOTANINA

Acetylotanina. Tanacetyl. Tannigen.

Biały, lekki proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, bardzo łatwo rozpuszcza się w alkoholu i alkaliach. Temp. topn. 189°. Otrzymuje się ją działaniem kwasu octowego na taninę. Stosuje się jako namiastkę taniny.

TANNOKOL — tanina z żelatyną

NOVENTEROL — tanina z białkiem i glinem

ELDOFORM — tanina z białkiem drożdży.

3. LEKI ADSORBUJĄCE

Do najczęściej stosowanych leków adsorbujących należą:

SPROSZKOWANY WĘGIEL DRZEWNY — *CARBO LIGNI PULVERATUS*

Carbo vegetabilis (FP II).

Czarny proszek bez zapachu i smaku. Podczas prażenia spala się bez płomienia. Otrzymuje się go obecnie przemysłowo. Metoda podana w Far-

makopei Francuskiej polega na prażeniu kawałków drewna w tyglu zamkniętym warstwą węgla drzewnego. Ogrzewanie prowadzi się w ciągu godziny w temperaturze czerwonego żaru.

WĘGIEL LECZNICZY — *CARBO MEDICINALIS*

Węgiel chłonny. *Carbo adsorbens*. (FP III).

Czarny, matowy lub słabo połyskujący higroskopijny proszek bez zapachu i smaku. Podczas prażenia spala się płomieniem. Otrzymuje się go przemysłowo. Zależnie od procesów otrzymywania powstają różne gatunki węgla, jak: eponit, noryt, karborafina itd. Właściwości tych odmian zależą od ich porowatości i budowy włosowatej. Węgiel silnie pochłaniający gazy może być zupełnie średnim adsorbentem dla zawiesiny (mgły) i stanowić zły odbarwiacz.

Zdolność pochłaniania przez węgiel drzewny i zwierzęcy gazów i par oraz licznych substancji organicznych i mineralnych, jak sole, alkaloidy, barwniki, koloidy, jest znana od dawna. Zjawisko to znane jest pod nazwą adsorpcji. Zdolność adsorpcyjna jest tym większa, im drobniejsze są cząstki węgla adsorbującego oraz im luźniej są one ułożone. Substancje adsorbujące można porównać do gąbki, której kanaliki utworzone są przez nadzwyczaj liczne pory kapilarne o różnej średnicy. Posiadają one wskutek tego dużą wewnętrzną powierzchnię, gdzie aktywność powierzchniowa spowodowana jest obecnością niewysyconych wartościowości atomów węgla, położonych na powierzchni. Właściwości adsorpcyjne węgla maleją ze wzrostem cząstek składowych. Największą zdolność posiadają sadze, najmniejszą grafit.

Substancje zatrzymane przez adsorbent mogą być z niego uwolnione najczęściej w postaci niezmienionej. Do uwolnienia wystarcza zazwyczaj podniesienie temperatury, przemywanie jakimś rozpuszczalnikiem, zmiana stężenia jonów itp. czynniki.

Aby zdać sobie sprawę z jakości adsorpcyjnej węgla, należy poddać go próbom z parami, gazami i substancjami w roztworze. Zdolność adsorpcyjna węgla wykorzystywana jest w przemyśle zarówno do oczyszczania substancji, jak i do wyodrębniania ciał czynnych, np. alkaloidów.

W lecznictwie węgiel stosowano dawniej jako środek odwaniający przy cuchnących ranach. Był on podawany do wewnątrz w przypadkach biegunek i stanów kataralnych przewodu pokarmowego, w przypadkach zatruć alkaloidami, solami metali ciężkich. W doświadczeniach nad zwierzętami stwierdzono, że w przypadku równoczesnego podania trucizny (fenol, strychnina, fosfor) i węgla, objawy zatrucia nie występowały wcale albo występowały w minimalnym stopniu. Należy jednak stwierdzić, że to odtrucie polega tylko na znacznym opóźnieniu resorpcji wprowadzonej trucizny, która w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego

może się uwolnić i ulec resorpcji, a tym samym wywołać zatrucie. Dla uniknięcia tego należy przeto równocześnie z węglem podać również środek przeczyszczający, najlepiej osmotyczny — sól o działaniu przeczyszczającym.

Znaczenie węgla w chorobach przewodu pokarmowego polega prawdopodobnie na tym, że adsorbuje on zarówno bakterie, jak i ich jady. Dziś z rozwojem chemii leków znaczenie węgla w lecznictwie znacznie zmalało.

Właściwości adsorpcyjne występują również u pochodnych krzemu. Do takich leków należą:

TALK — *TALCUM*

Łojek. *Talcum depuratum.* (FP III).

Biały, bardzo miałki, tłusty w dotyku proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie ani w rozcieńczonych kwasach. Jest to naturalny uwodniony krzemian magnezowy:



$$Mg_3H_2Si_4O_{12} \text{ lub } 4SiO_2 \cdot 3MoO \cdot H_2O$$

W lecznictwie stosuje się go jako adsorbent oraz jako przysypkę w oparzeniach.

GLINKA BIAŁA — *BOLUS ALBA*

Argilla. Kaolinum. (FP III).

Biaława, ziemista masa lub białawy proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie ani w rozcieńczonych kwasach. Zwilżona wodą daje plastyczną masę; ma właściwości adsorbowania barwników.

Jest to naturalny krzemian o składzie w przybliżeniu:

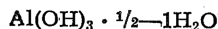


$$Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot 2H_2O$$

Używana jest jako adsorbent, przysypka i namiastka zasadowego azotanu bizmutawego w schorzeniach żołądkowo-jelitowych.

WODOROTLENEK GLINOWY — *ALUMINIUM HYDROXYDATUM*

Alusal. Alucol. *Argilla pura. Argilla alba.* (FP III).



$Al(OH)_3 \cdot 1/2—1H_2O$

Biały, bezpostaciowy proszek, bez smaku i zapachu. Nie rozpuszcza się w wodzie i spirytusie. Rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach mineralnych i w roztworach wodorotlenków potasowców.

Stosowany jest jako środek zastępujący talk.

4. LEKI ŻÓŁCIOPĘDNE

W procesie trawienia tłuszczów zasadnicza rola przypada żółci: w przypadku braku żółci około 90% tłuszczów opuszcza ustrój w postaci niestrawionej. Żółć jest wytwarzana w wątrobie, a jej składnikami są między innymi kwasy żółciowe. Kwasy te emulgują tłuszcze, zwiększając ogromnie ich powierzchnię, przez co ułatwiają dostęp lipazy trzustkowej i trawienie. Proces ten sprzyja resorpcji witamin rozpuszczalnych w tłuszczach jak K, D i A.

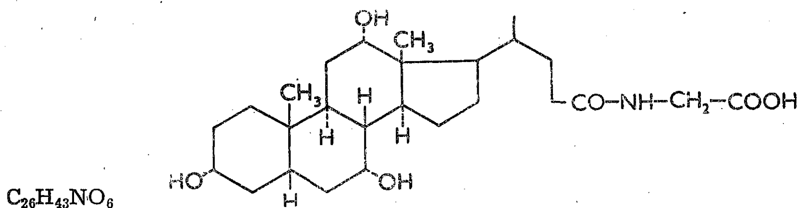
W zależności od mechanizmu działania leki żółciopędne dzielimy wg Brugscha na:

1. Leki żółciotwórcze — *choleretica*. Są to środki zwiększające tworzenie się żółci.
2. Leki żółciopędne — *cholagoga* lub *cholecinetica*. Powodują one opróżnianie się pęcherzyka żółciowego.

Do leków żółciotwórczych należą kwasy żółciowe, występujące w żółci w postaci rozpuszczalnych soli sodowych lub potasowych. Kwasy żółciowe należą do sterydów mających w pozycji 17 ośmioczłonowy łańcuch boczny. Do główniejszych kwasów żółciowych należą:

KWAS GLIKOCHOLOWY — *ACIDUM GLYCOCHOLICUM*

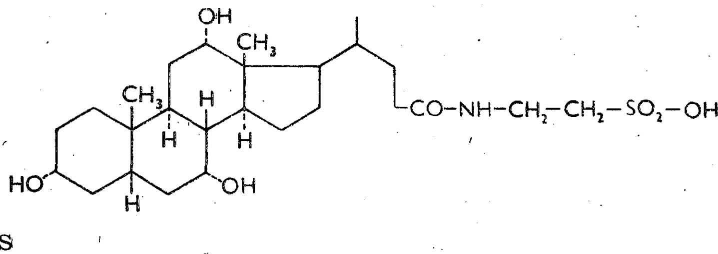
Powstały przez połączenie się kwasu cholowego z glikokolem:



$C_{26}H_{43}NO_6$

KWAS TAUROCHOLOWY — *ACIDUM TAUROCHOLICUM*

Powstały przez połączenie się kwasu cholowego z tauryną:



$C_{26}H_{45}NO_7S$

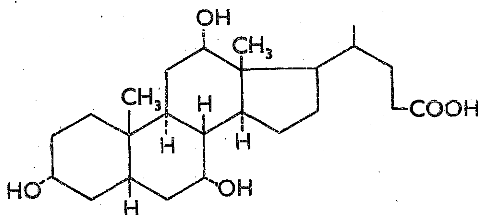
Oba te kwasy zmieszane z urotropiną stanowią preparat FELLOGEN.

Kwasy te otrzymuje się z żółci, którą po wysuszeniu i odbarwieniu węglem wyczerpuje się alkoholem absolutnym, a następnie wytrąca ete-

rem. W ten sposób otrzymuje się mieszaninę kwasów żółciowych, nazwaną krystaliczną żółcią Plattnera. Mieszanina kwasów żółciowych po rozdzieleniu i zhydrolizowaniu daje szereg pochodnych kwasu cholanowego. Do kwasów tych należą:

KWAS CHOLOWY — *ACIDUM CHOLICUM*

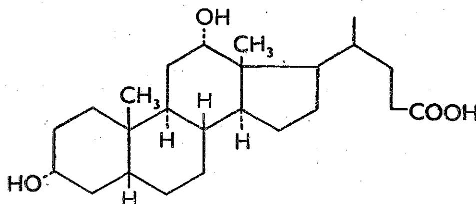
Acidum cholalicum. Kwas 3,7,12-trójchydroksycholanowy.



$C_{24}H_{40}O_5$

KWAS DEZOKSYCHOLOWY — *ACIDUM DESOXYCHOLICUM*

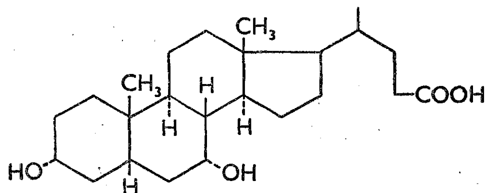
Kwas 3,12-dwuhydroksycholanowy.



$C_{24}H_{40}O_4$

KWAS CHENODEZOKSYCHOLOWY — *ACIDUM CHENODESOXYCHOLICUM*

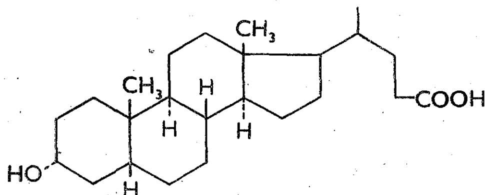
Kwas 3,7-dwuhydroksycholanowy.



$C_{24}H_{40}O_4$

KWAS LITOCHOLOWY — *ACIDUM LITHOCHOLICUM*

Kwas 3-hydroksycholanowy



$C_{24}H_{40}O_3$

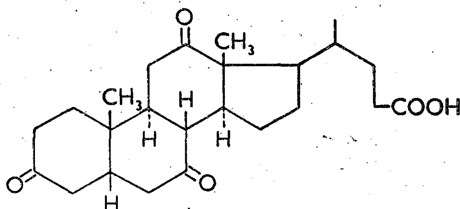
Kwasy żółciowe w lecznictwie stosowane są w postaci preparatu:

Podaje się je drogą doustną. Częściej jednak kwasy żółciowe w lecznictwie stosowane są w postaci wolnej lub w postaci soli sodowych, jako łatwo rozpuszczalnych. Kwasy te wprowadzone do krwiobiegu są toksyczne, wywołują żółtaczkę, zwalniają ruchy serca. Podaje się je przeto tylko drogą doustną. Biorą one wówczas udział w emulgowaniu tłuszczów i przyspieszają ich resorpcję. Należą one do środków żółciotwórczych — *choleretica,* ponieważ działają pobudzająco na komórki wydzielnicze wątroby.

Obok omówionych kwasów żółciowych, występujących w żółci, w lecznictwie używamy również:

KWAS DEHYDROCHOLOWY — *ACIDUM DEHYDROCHOLICUM*

Chologen. Decholin. Kwas 3,7,12-trójketocholanowy. (FP III).



$C_{24}H_{34}O_5$

Bezbarwna, krystaliczna substancja lub biały proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w spirytusie 95°. Temp. topn. 230—237°.

Otrzymuje się go przez utlenianie kwasu cholowego za pomocą kwasu chromowego w obecności kwasu siarkowego.

Kwas ten znajduje zastosowanie jako *hydrocholereticum.* Pobudza on tworzenie się żółci w wątrobie. Ma poza tym łagodne działanie moczopędne — diuretyczne.

Kwasy żółciowe należą do najbardziej czynnych *choleretica,* wśród nich szczególne miejsce zajmuje kwas dehydrocholowy, jako najbardziej czynny. Podaje się go doustnie w dawce przeciętnej 0,25 do 0,5 g dwa do trzech razy dziennie po posiłkach. Stosuje się go również w postaci soli sodowej:

DEHYDROCHOLAN SODOWY — *NATRIUM DEHYDROCHOLICUM*

Bezbarwny, krystaliczny proszek o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w wodzie i w alkoholu. Roztwory wodne są obojętne wobec lakmusu.

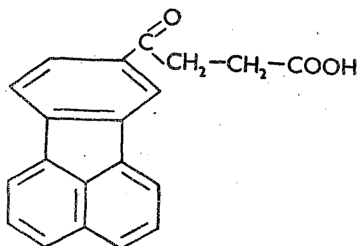
Działanie i zastosowanie soli sodowej jest takie samo jak i kwasu. Podaje się go w postaci zastrzyków dożylnych 20% roztworu. Za-

strzyki daje się w ciągu trzech kolejnych dni, przy czym pierwszego dnia wprowadza się 5 do 10 ml, a drugiego i trzeciego dnia 10 ml.

Do grupy *choleretica* należą nadto:

FLORANTYRONE

Zanchol. Kwas γ-okso-γ-(8-fluoranteno)-masłowy.

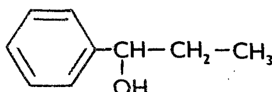


$C_{20}H_{14}O_3$

Związek o właściwościach pobudzających tworzenie się żółci. Stosowany jest w leczeniu dróg i pęcherzyka żółciowego. Podaje się go doustnie w dawce 0,75 do 1 g dziennie.

FELICUR

1-Fenylopropan-1-01.



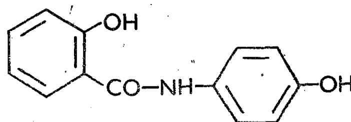
$C_9H_{12}O$

Bezbarwna, oleista ciecz o słabym zapachu estrowym i słodkawym smaku. Rozpuszcza się w wodzie 0,6%. W oliwie, metanolu, etanolu i benzenie rozpuszcza się w każdym stosunku.

Związek ten zwiększa wydzielanie się żółci. Ilość wydzielonej bilirubiny i kwasu cholowego dochodzi do 600%. Stosuje się go w leczeniu chorób dróg żółciowych. Podaje się doustnie w dawce 0,1 do 0,2 g w czasie jedzenia.

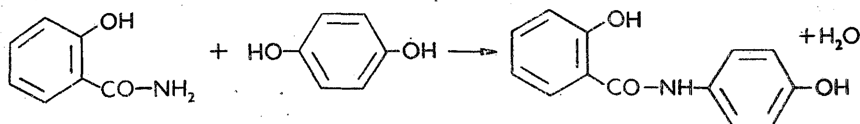
DRIOL

Amid kwasu p-hydroksyfenylosalicylowego. N-(p-hydroksyfenylo)-salicylamid.



$C_{13}H_{11}NO_3$

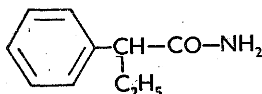
Produkt kondensacji amidu kwasu salicylowego i 1,4-dwuhydroksybenzenu (hydrochinonu):



Lek ten działa podobnie jak kwasy żółciowe: pobudza komórki wątroby do wzmożonego wytwarzania żółci. Obok właściwego działania choleretycznego driol ma jeszcze właściwości spazmolityczne na zwieracz przewodu żółciowego. Jest to lek o małej toksyczności i dobrze znoszony. Podaje się go w zaburzeniach trawienia, mianowicie w zaburzeniach resorpcji tłuszczu oraz w niewydolności wątroby.

PHENETHAMID

Fenyloetyloacetamid. Amid kwasu fenyloetylooctowego. Amid kwasu fenylomasłowego.

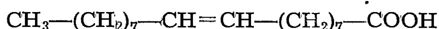


$C_{10}H_{13}NO$

Lek o działaniu choleretycznym. Wpływa on również na syntezę cholesteryny w ustroju. Mianowicie na skutek blokowania koenzymu A, czynnika koniecznego do syntezy cholesterolu, hamuje powstawanie tego związku. A więc w przypadku patologicznego zwiększenia poziomu cholesterolu, powoduje on obniżenie tego poziomu. Stosuje się go przy hipercholesteremii, zwłaszcza przy chorobach tętnic: aterosklerozie, sklerozie naczyń mózgowych, naczyń wieńcowych, dusznicy bolesnej.

KWAS OLEJOWY — *ACIDUM OLEINICUM*

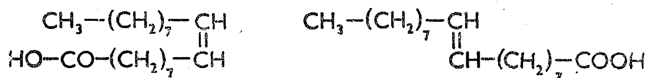
Kwas oleinowy. *Acidum oleicum. Acidum elainicum.* (FP III).



$C_{18}H_{34}O_2$

Jasnożółta lub jasnobrunatna, oleista ciecz o swoistym zapachu i smaku. W świetle i na powietrzu ciemnieje i nabiera zjełczałego zapachu. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w spirytusie, eterze, benzenie, chloroformie, eterze naftowym, olejach, olejkach.

Jest to mieszanina głównie dwóch izomerów przestrzennych: kwasu olejowego i kwasu elaidynowego. Prawodopodobnie kwas olejowy ma konfigurację *cis*, kwas elaidynowy — konfigurację *trans:*



Obydwa te kwasy redukowane wodorem przechodzą w kwas stearynowy. Kwas olejowy i elaidynowy występują w półpłynnych i płynnych tłuszczach roślinnych i zwierzęcych w postaci estrów glicerynowych.

Na powietrzu kwas oleinowy, jako kwas nienasycony, ulega utlenieniu — jełczeje. Należy go wobec tego przechowywać w naczyniach pełnych i szczelnie zamkniętych.

Kwas ten, jak również jego sól sodowa, stosowane są w lecznictwie w przypadku kamieni żółciowych, jako lek żółciopędny. Stosuje się je w postaci mieszaniny oleinianu sodowego 70% i wolnego kwasu olejowego 30% pod nazwą Eunatrol oraz w mieszaninie oleinianu sodowego i białka pod nazwą Cholelysin.

Kwas olejowy podnosi czynność cholesterololityczną krwi, obniża znacznie poziom cysteiny we krwi i w ten sposób zmienia aktywność wielu fermentów. Z tego powodu bywa stosowany w leczeniu miażdżycy tętnic, aterosklerozy.

XIV. LEKI DIAGNOSTYCZNE

Związki chemiczne, które wprowadzone do ustroju służą do rozpoznania choroby oraz do kontroli czynności narządów, nazywamy lekami diagnostycznymi. Najczęściej stosowane są one przy badaniach rentgenowskich i wówczas noszą nazwę leków kontrastowych.

A. ŚRODKI CIENIUJĄCE

Niektóre związki, zawierające w swojej cząsteczce pierwiastek o wysokim ciężarze atomowym, jak np. brom, jod, są wydalane z ustroju w postaci niezmienionej, gromadzą się w pewnych narządach i podczas prześwietlania nie przepuszczają promieni Roentgena, wobec czego na kliszy fotograficznej powstaje obraz kontrastowy, umożliwiający obserwowanie ewentualnych zmian w danym organie. Z tego względu preparaty takie zyskały duże znaczenie w lecznictwie i są stosowane w rentgenografii jako leki diagnostyczne.

Zastosowanie promieni Roentgena w diagnostyce nastąpiło bezpośrednio po ich wykryciu (1895). Badania rentgenograficzne wykorzystywane były początkowo tylko w diagnostyce kości, inne bowiem tkanki nie dawały obrazu kontrastowego na skutek równej przepuszczalności promieni. Dopiero wprowadzenie środków kontrastowych umożliwiło zastosowanie promieni Roentgena do prześwietlania innych tkanek. Środki kontrastowe po raz pierwszy zastosowane zostały w 1897 roku przez Cannon do badania przełyku. Wyzyskano wówczas papkę z soli bizmutu. Szersze znaczenie w diagnostyce bizmut znalazł w 1904 roku: wprowadzono go wówczas w postaci soli kwasu azotowego — zasadowego azotanu bizmutawego,

do prześwietlania przewodu pokarmowego. Sole bizmutu wyparte jednak zostały w 1910 roku przez siarczan barowy, stosowany do dnia dzisiejszego. Preparaty jodowe wprowadzono do lecznictwa jako leki kontrastowe w r. 1922. Znalazły one zastosowanie jako leki diagnostyczne przy rentgenografii dróg żółciowych. Obecnie środki kontrastowe — cieniujące — mają bardzo duże znaczenie i stosowane są w diagnostyce:

przewodu pokarmowego	— gastrografia
płuc	— bronchografia
rdzenia kręgowego	— mielografia
dróg żółciowych i wątroby	— cholecystografia
dróg moczowych	— pielografia
pęcherza moczowego	— cystografia
serca i naczyń wieńcowych	— angiokardiografia
tętnic i żył	— arteriografia i wenografia
stawów	— artrografia
macicy i jajowodów	— salpingografia.

W prześwietlaniu przewodu pokarmowego stosowany jest obecnie:

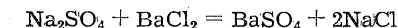
SIARCZAN BAROWY — *BARIUM SULFURICUM*

Barium sulfuricum pro usu interno. Barii sulfas. (FP III).

$BaSO_4$

Biały, miałki, ciężki, krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, kwasach i roztworach soli.

Otrzymuje się go działaniem stężonych roztworów siarczanu sodowego i chlorku barowego:



$$Na_2SO_4 + BaCl_2 = BaSO_4 + 2NaCl$$

Aby otrzymać preparat możliwie lekki, należy reakcję wykonywać w niskiej temperaturze.

Ze względu na wysoką toksyczność rozpuszczalnych związków baru siarczan barowy powinien być zbadany na nieobecność tych soli oraz węglanu barowego.

Bar jest pierwiastkiem trującym. Jego sole rozpuszczalne w wodzie ulegają resorpcji z przewodu pokarmowego i wywołują zatrucia. Nierozpuszczalne sole baru natomiast nie ulegają resorpcji i dlatego nie działają trująco. Wysoki ciężar atomowy baru nadaje mu właściwości zatrzymywania promieni Roentgena. Właściwość tę wyzyskuje się w rentgenografii: preparat baru, znajdujący się w przewodzie pokarmowym, nie przepuszcza promieni Roentgena, wskutek tego na kliszy fotograficznej względnie na ekranie powstaje obraz o wyraźnych zarysach kontrastowych.

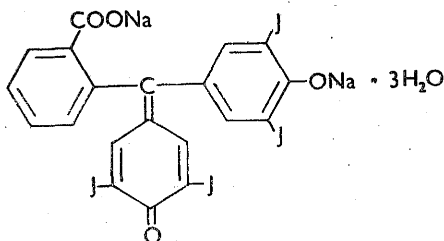
Spotykane w handlu preparaty jak: Citobarium, Lactobaryt, Eubaryt i wiele innych, zawierają dodatkowo substancje, które zwalniają szybkość osadzania się siarczanu barowego.

1. CHOLECYSTOGRAFIA

Pierwszym środkiem cieniującym w cholecystografii jest stosowana do dziś czterojodofenoloftaleina. Wprowadzenie jej do lecznictwa opiera się na spostrzeżeniu dokonanym jeszcze w 1909 roku, że czterochlorofenoloftaleina wydalana jest przez wątrobę i gromadzi się w pęcherzyku żółciowym. Zastąpienie atomów chloru w czterochlorofenoloftaleinie przez atomy jodu, absorbujące promienie Roentgena, dało pierwszy lek, stosowany w cholecystografii, wprowadzony do lecznictwa w r. 1924 jako:

SÓL SODOWA CZTEROJODOFENOLOFTALEINY

Jodoftaleina. Jodophthaleinum. Jodognostum. Jod-Contrast. Tetra-Contrast. Jod--Tetragnost. Felocontrast. Antinosin. Nosophen-*Natrium*. Opacin. Jodeicon. Sól dwusodowa czterojodofenoloftaleiny. Bilitrast.





$C_{20}H_8O_4J_4Na_2 \cdot 3H_2O$

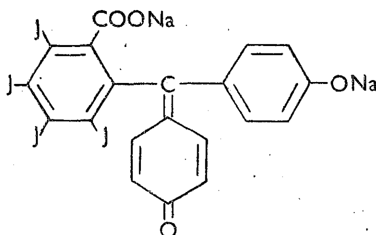
Niebieski proszek o gorzkim, ściągającym smaku. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu, glicerynie. W wodzie rozpuszcza się w stosunku 1 : 7. Na świetle ulega zmianom. Ogrzewana traci łatwo swój jod.

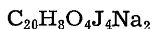
Związek ten otrzymuje się przez dodawanie roztworu jodu w jodku potasowym do alkalicznego roztworu fenoloftaleiny. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej.

Stosuje się jodoftaleinę w cholecystografii, podając drogą doustną lub dożylną. Jest to związek toksyczny i dlatego dziś jest stosowany rzadko. W przypadku zatrucia podaje się podskórnie adrenalinę.

ISO-JODEICON

Sól sodowa fenolczterojodoftaleiny.





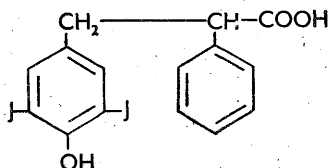
$C_{20}H_8O_4J_4Na_2$

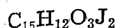
Brązowopurpurowe granulki bez zapachu, rozpuszczalne w wodzie i alkoholu.

Lek ten jest stosowany jako środek kontrastowy w cholecystografii. Ma on również znaczenie w badaniu wydolności wątroby. Stężenie tego leku we krwi daje się łatwo i szybko oznaczyć. Z szybkości jego znikania z krwi można wnioskować o sprawności pracy wątroby.

PHENIODOL

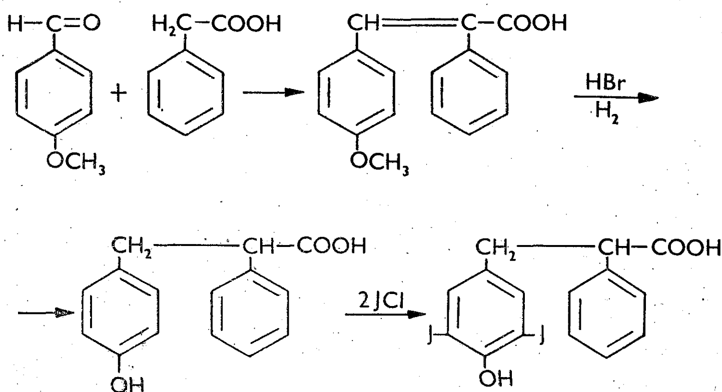
Biliselektan. Bilitrast. Bilopsyl. Choletrast. Dikol. Jodobil. Priodax. Sombradil. Kwas jodoalfionowy. Kwas β-(4-hydroksy-3,5-dwujodofenylo)-α-fenylopropionowy.




$C_{15}H_{12}O_3J_2$

Biały lub słabożółtawy proszek, praktycznie bez zapachu i smaku. Rozpuszcza się w alkoholu i eterze, słabo rozpuszcza się w benzenie i chloroformie, nie rozpuszcza się w wodzie. Temp. topn. 157—162° z rozkładem.

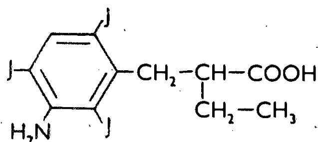
Otrzymuje się go przez kondensację aldehydu anyżowego z solą sodową kwasu fenylooctowego w obecności bezwodnika octowego (reakcja Perkina). Powstały kwas α-fenylo-β-4-metoksyfenyloakrylowy redukuje się wodorem pod ciśnieniem 50 atm. w obecności niklu Raneya. Otrzymany kwas β-4-metoksyfenylo-α-fenylopropionowy odmetylowuje się za pomocą bromowodoru, po czym joduje się chlorkiem jodu w obecności rozcieńczonego kwasu octowego:



Jest to środek mniej toksyczny od jodoftaleiny. Podaje się go w postaci tabletek, granulek lub zawiesiny. **Nie można go podawać dożylnie!** Przeciwwskazany przy ostrym zapaleniu nerek, uremii i ostrym nieżycie przewodu pokarmowego.

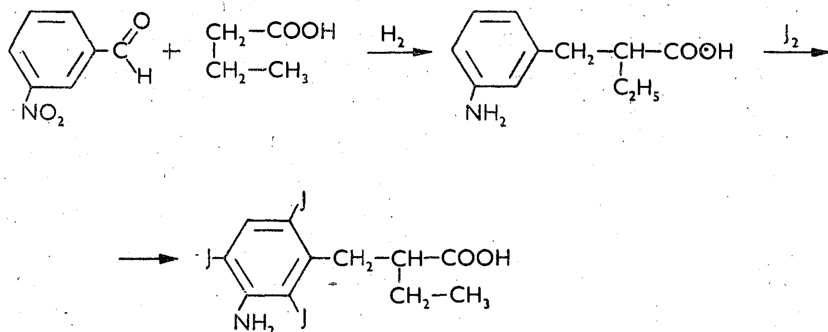
KWAS JODOPANOWY

Cistobil. Jopanoic acid. Kwas jodopanojowy. Telepaque. Kwas β-(3-amino-2,4,6--trójjodofenylo)-α-etylopropionowy.



$C_{11}H_{12}NO_2J_3$

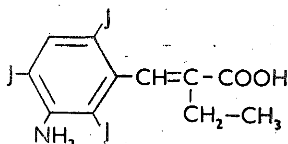
Kremowy proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w etanolu, acetonie i alkaliach. Temp. topn. 156—158°. Otrzymuje się go działaniem bezwodnika kwasu masłowego na aldehyd m-nitrobenzoesowy. Reakcję prowadzi się w obecności soli sodowej kwasu masłowego (reakcja Perkina). Otrzymaną pochodną kwasu cynamonowego redukuje się w obecności niklu Raneya. Powstały kwas β-(3-aminofenylo)--α-etylopropionowy jodowany chlorkiem jodu daje kwas jodopanowy:



Związek ten łatwo ulega resorpcji z przewodu pokarmowego, a wydalany jest do pęcherzyka żółciowego. Z tego powodu stosowany jest w cholecystografii. Podaje się go *per os*. Maksimum gromadzenia się preparatu w pęcherzyku żółciowym następuje po 10—12 godzinach od chwili podania. Lek ten nie może być podawany w przypadku ostrego zapalenia nerek.

TRIODAN

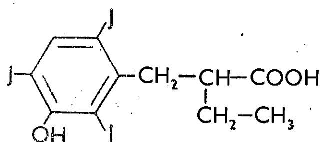
Kwas β-(2,4,6-trójjodo-3-aminofenylo)-α-etyloakrylowy.



$C_{11}H_{10}NO_2J_3$

Lek stosowany w cholecystografii jako środek kontrastowy. Podaje się go doustnie.

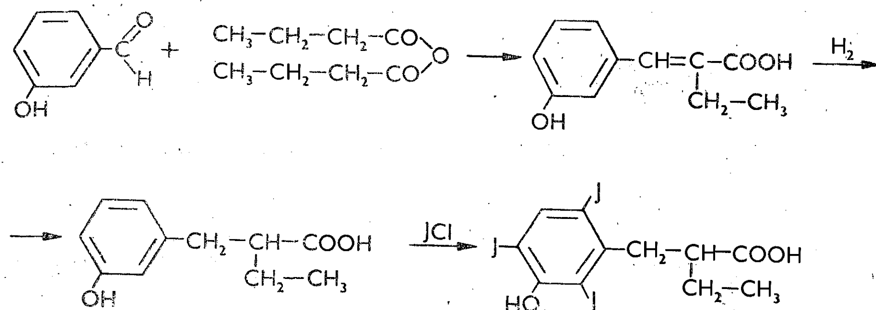
Jophenoxic acid. Kwas α-etylo-β-(2,4,6-trójjodo-3-hydroksy-fenylo)-propionowy.



$C_{11}H_{11}O_3J_3$

Biały, krystaliczny proszek o słabym zapachu i charakterystycznym smaku. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w etanolu. Temperatura topnienia 142—143°.

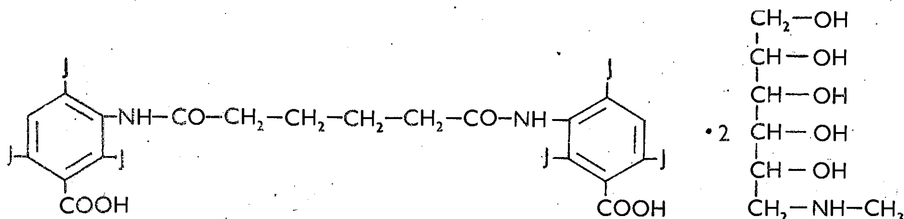
Otrzymuje się go przez kondensację 3-hydroksybenzaldehydu z bezwodnikiem kwasu masłowego w obecności maślanu sodowego. Powstały kwas etylohydroksycynamonowy redukowany 10% roztworem ługu sodowego w obecności niklu Raneya pod ciśnieniem 2 do 3 atm., a następnie jodowany jednochlorojodem daje teridax:



Związek ten podany doustnie ulega szybko całkowitej resorpcji, wydalany zostaje z żółcią i z tego względu znalazł zastosowanie jako środek kontrastowy w cholecystografii. Zdjęcie wykonuje się po 12 godzinach po podaniu.

BILIGRAFIN

Cholegrafin. Endografin. Radioselektan. Sól metyloglukaminowa kwasu N,N'-adypino-bis-(3-amino-2,4,6-trójjodobenzoesowego).



$C_{20}H_{12}N_2O_6J_6 \cdot 2C_7H_{17}NO_5$

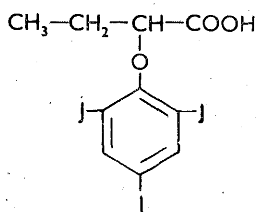
Środek kontrastowy, stosowany do prześwietlania pęcherzyka żółciowego oraz dróg żółciowych. Związek ten ma również działanie choleretyczne —

żółciotwórcze, wskutek tego bardzo szybko zjawia się w żółci. Już po upływie około 25 minut można dokonać zdjęcia dróg moczowych. Pęcherzyk żółciowy wypełnia się wolniej, około 120 do 150 minut, wówczas jednak drogi żółciowe nie dają dobrego obrazu. Stosuje się go również w histerosalpingografii.

Podaje się go drogą zastrzyków dożylnych, przy czym wstrzykiwanie powinno trwać nie mniej niż 3 minuty, gdyż w przeciwnym wypadku mogą wystąpić nudności i wymioty.

VESIPAQUE

Baygnostil. Kwas 2-(2,4,6-trójjodofenoksy)-masłowy.

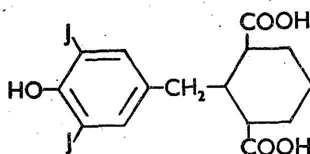


$C_{10}H_9O_3J_3$

Lek stosowany w cholecystografii. Podaje się go drogą doustną.

MONOPHEN

Kwas 2-(4-hydroksy-3,5-dwujodobenzylo)-cykloheksanokarboksylowy.



$C_{14}H_{16}O_3J_2$

Stosowany w cholecystografii, podaje się doustnie.

2. PIELOGRAFIA

JODOLIPOL

Lipiodol. Opajol. Jodipin.

Oleista, żółta ciecz nierozpuszczalna w wodzie, łatwo rozpuszczalna w alkoholu, eterze, chloroformie.

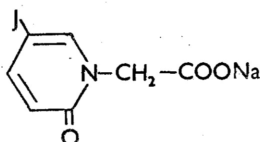
Otrzymuje się go przez jodowanie oleju makowego.

Jodolipol stosuje się także w bronchografii, mielografii i salpingografii.

Pierwszym środkiem cieniującym stosowanym w diagnostyce rentgenowskiej do prześwietlania dróg moczowych w postaci zastrzyków dożylnych jest:

UROSELEKTAN — *UROSELECTAN*

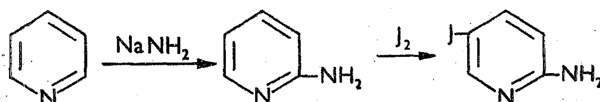
Jopax. Sól sodowa kwasu 5-jodo-2-pirydono-N-octowego.



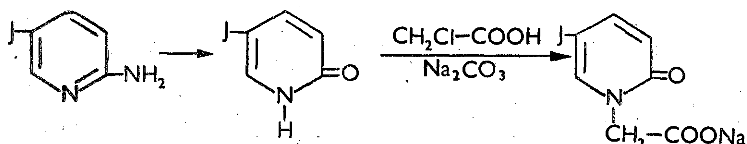


Biały, żółtawy proszek, bardzo łatwo rozpuszczający się w wodzie. Temp. topn. 245° (rozkład).

Otrzymuje się go z pirydyny, którą działaniem amidku sodowego przeprowadza się w 2-aminopirydynę, a następnie za pomocą rozcieńczonego roztworu jodowodoru i wody utlenionej po ogrzaniu z ługiem sodowym, otrzymuje się 2-amino-5-jodopirydynę. Jodowanie można również przeprowadzić roztworem jodu w jodku potasowym:



Otrzymana pochodna poddana dwuazowaniu w środowisku kwasu siarkowego i następnie zagotowana daje 5-jodo-2-pirydon (2-hydroksy-5-jodopirydynę), który pod działaniem kwasu chlorooctowego w środowisku węglanu sodowego daje uroselektan:

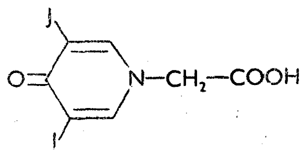


Na tym związku udowodniono, że wprowadzenie atomu tlenu do pierścienia pirydynowego powoduje obniżenie się jego toksyczności, przy czym położenie atomu tlenu ma tutaj duże znaczenie. Stwierdzono również, że w pierścieniu pirydynowym jod wprowadzony w pozycję 3 lub 5 jest bardzo silnie związany i bardzo trudno ulega odczepieniu, w przeciwieństwie do pozycji 2, 4 lub 6.

Roztwór wodny uroselektanu po dodaniu kilku kropli wody bromowej i łagodnym ogrzaniu do wrzenia barwi się na ciemnoniebiesko. Kwas siarkowy odbarwia ten roztwór, wytrąca się wówczas osad rozpuszczalny w amoniaku, dając niebieskie zabarwienie, przechodzące od nadmiaru odczynnika w zabarwienie bladoczerwone.

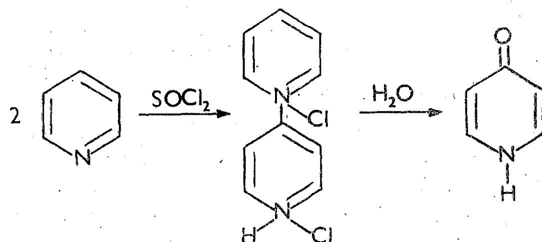
Uroselektan dziś w lecznictwie nie jest stosowany.

Do dalszych pochodnych pirydyny, stosowanych w pielografii, należą:

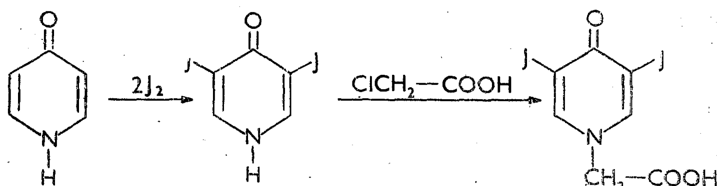




Otrzymuje się go z pirydyny, która poddana działaniu chlorku tionylu przechodzi w chlorowodorek 4-pirydylopirydyniowy (dwuchlorek pirydylopirydyniowy). Otrzymany związek hydrolizuje się przez ogrzewanie w ciągu 8 godzin w autoklawie w temp. 150°, lub ogrzewanie z wodą w ciągu 48 godzin. W tych warunkach powstaje pirydon:



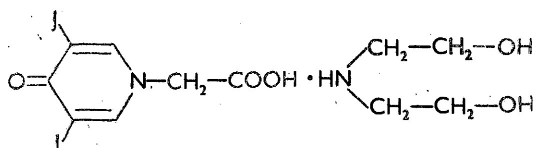
4-Pirydon wyodrębnia się przez dodanie stężonego kwasu azotowego. Jodowanie pirydonu odbywa się za pomocą roztworu jodu w jodku potasowym. Otrzymany w tych warunkach 3,5-dwujodo-4-pirydon poddany działaniu kwasu chlorooctowego przekształca się w kwas 3,5-dwujodo-4-pirydono-N-octowy:

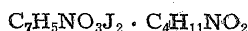


Kwas ten znalazł zastosowanie w lecznictwie w postaci soli: dwuetanoloaminowej, N-metyloglikaminowej i morfolinowej:

PELWIRAN

Abrogen. Diodon. Diodrast. Jodopyracet. Jodopyracyl. Neo-Skiodan. Neo-Tenebryl. Nosydrast. Nosylan. Nycodrast. Pyelosil. Pylumbrin. Savac. Umbradil. Sól dwuetanoloaminowa kwasu 3,5-dwujodo-4-pirydono-N-octowego. (FP III, supl. I).



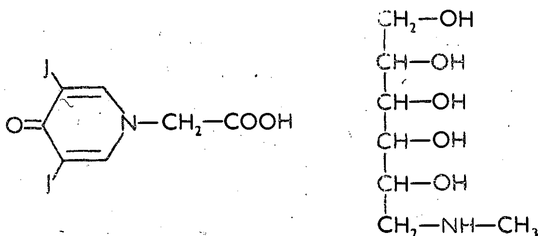


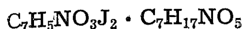
Biały, krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, słabo w spirytusie, nie rozpuszcza się w eterze.

Stosuje się go jako środek cieniujący w pielografii, arteriografii, artrografii. Podaje się go drogą zastrzyków dożylnych, przy czym zastrzyk winien być wykonywany wolno (około 5 minut).

PER-ABRODIL

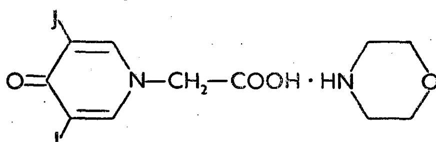
Sól metyloglikaminowa kwasu 3,5-dwujodo-4-pirydono-N-octowego.

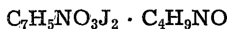



$C_7H_5NO_3J_2 \cdot C_7H_{17}NO_5$

JODURON

Sól morfolinowa kwasu 3,5-dwujodo-4-pirydono-N-octowego.

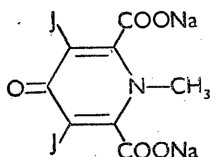



$C_7H_5NO_3J_2 \cdot C_4H_9NO$

Morfolina ma wywierać działanie moczopędne, co powoduje szybkie pojawienie się preparatu w nerkach i w pęcherzu. Poza tym morfolina podnosi rozpuszczalność preparatu we krwi. Przy ciężkich chorobach nerek i wątroby preparatu tego nie wolno stosować.

JODOKSYL — *JODOXYL*

Neo-JOPAX. Pyelectan. Ultraren. Uropac. Uroselectan B. Urotrast. Urumbrin. **Sól** sodowa kwasu N-metylo-3,5-dwujodochelidowego. Sól dwusodowa kwasu N-metylo--3,5-dwujodo-4-pirydono-2,6-dwukarboksylowego.

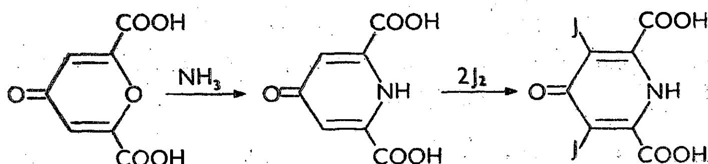



$C_8H_3NO_5J_2Na_2$

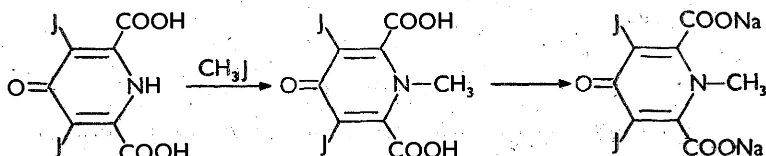
Biały proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 100 częściach spirytusu 95°. Nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Tempe-

ratura topnienia wolnego kwasu 173—174°. Ogrzany do 200° ulega rozkładowi wydzielając dwutlenek węgla.

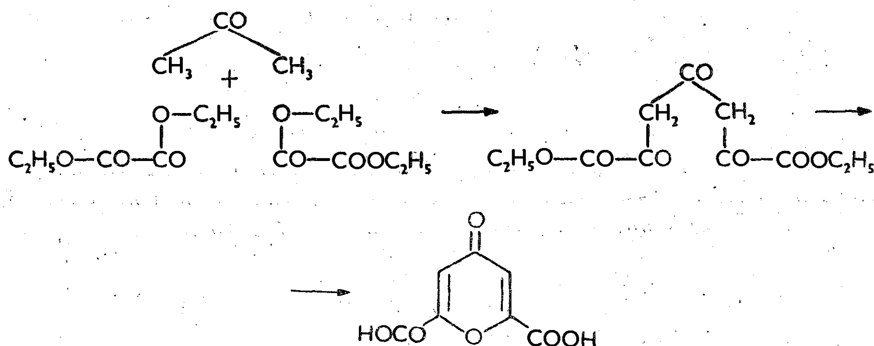
Otrzymuje się go z kwasu chelidonowego, który działaniem amoniaku, a następnie kwasu solnego przeprowadza się w kwas chelidamowy, który jodowany daje kwas 3,5-dwujodochelidamowy:



Powstały związek poddaje się metylowaniu za pomocą siarczanu dwumetylowego, a następnie otrzymaną pochodną przeprowadza się w sól dwusodową — Uroselektan B:

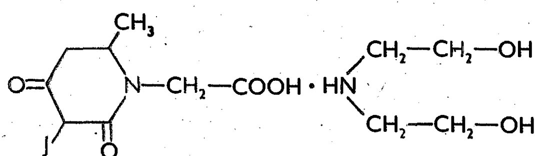


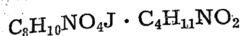
Potrzebny do syntezy uroselektanu B kwas chelidonowy otrzymuje się przez kondensację acetonu z estrem dwuetylowym kwasu szczawiowego. Kondensację prowadzi się w roztworze etanolowym w obecności etylanu sodowego (metoda Claisena). W tych warunkach tworzy się ester dwuszczawiowy acetonu, który ogrzewany z kwasem solnym ulega zmydleniu i cyklizacji, przechodząc w kwas chelidonowy:



Jest to lek stosowany jako środek cieniujący w pielografii, arteriografii, angiokardiografii. Podaje się go w postaci zastrzyków dożylnych. Przeciwwskazania: choroby wątroby, gruźlica, nadczynność tarczycy, zapalenie nerek, uremia.

Sól dwuetanoloaminy kwasu 2,4-dwuokso-3-jodo-6-metyloczterohydropirydyno--1-octowego.




$C_8H_{10}NO_4J \cdot C_4H_{11}NO_2$

Obok pochodnych pirydyny, jako środki cieniujące w pielografii znalazły zastosowanie również inne związki, do których należą: pochodne metanu oraz pochodne kwasu benzoesowego, a ściślej aminobenzoesowego.

Do pochodnych metanu należą:

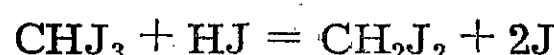
SERGOZYNA — *SERGOSINUM*

Abrodil. Aldonin. Jodairal. Jontron. Methiodal-Natrium. Skiodan.
Jodometanosulfonian sodowy.

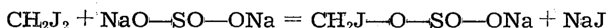

$$J—CH_2—O—SO—ONa$$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudniej w spirytusie, prawie nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Nietrwały na świetle.

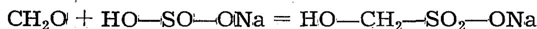
Otrzymuje się go z jodoformu, który ogrzany z jodowodorem przekształca się w jodek metylenu:


$$CHJ_3 + HJ = CH_2J_2 + 2J$$

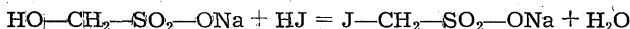
Otrzymany jodek metylenu, poddany działaniu siarczynu sodowego w roztworze alkoholowym, przechodzi w jodometanosulfonian sodowy:


$$CH_2J_2 + NaO—SO—ONa = CH_2J—O—SO—ONa + NaJ$$

Można go otrzymać również na drodze kondensacji aldehydu mrówkowego z kwaśnym siarczynem sodowym:


$$CH_2O + HO—SO—ONa = HO—CH_2—SO_2—ONa$$

Otrzymany związek pod działaniem jodowodoru wymienia grupę hydroksylową na jod, dając abrodil:


$$HO—CH_2—SO_2—ONa + HJ = J—CH_2—SO_2—ONa + H_2O$$

Według patentu amerykańskiego otrzymuje się go działaniem siarczynu sodowego na jodek metylowy:


$$CH_3J + NaO—SO—ONa = J—CH_2—SO_2—ONa$$

Lek stosowany w pielografii.

INTRAMIN

Tenebryl. Dwujodometanosulfonian sodowy.

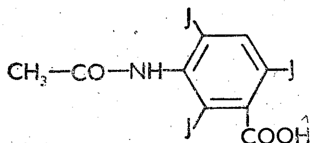


Otrzymuje się go przez jodowanie jodometanosulfonianu sodowego. Podaje się go dożylnie w urografii.

Do pochodnych kwasu benzoesowego, stosowanych w lecznictwie jako leki cieniujące, należą:

UROKON

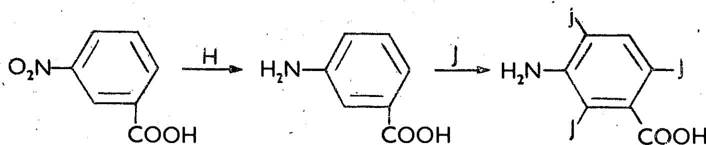
Diginol. *Acetrizoic sodium.* Triurol. Triopac. Tri-Abrodil. Sól sodowa kwasu 3-acetyloamino-2,4,6-trójjodobenzoesowego.



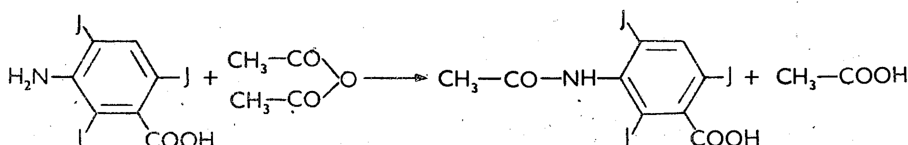


Biały, krystaliczny proszek, łatwo rozpuszcza się w wodzie, dając roztwory o pH 7,0 do 7,4. Wolny kwas ma temp. topn. 280°.

Otrzymuje się go z kwasu m-nitrobenzoesowego, który redukowany cynkiem i kwasem solnym przechodzi w kwas m-aminobenzoesowy, a ten jodowany chlorkiem jodu daje kwas 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoesowy:



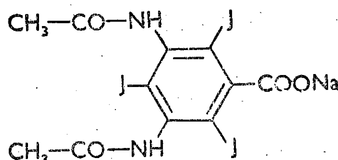
Otrzymaną pochodną jodową acetyluje się następnie bezwodnikiem kwasu octowego, zawierającym ślady kwasu siarkowego jako katalizatora:



Jest to trójjodowany związek dobrze znoszony przez ustrój i dający silne kontrasty. Stosuje się go w postaci 30% i 70% roztworów wodnych w pielografii, cystografii, angiografii i artrografii. Podaje się go dożylnie.

UROGRAFIN

Kwas 3,5-dwuacetyloamino-2,4,6-trójjodobenzoesowy.



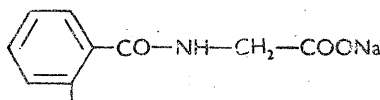
Urografin stanowi mieszaninę soli sodowej kwasu 3,5-dwuacetyloamino--2,4,6-trójjodobenzoesowego i metyloglikaminianu tego kwasu. Obie te sole znajdują się w stosunku 1 : 6,6.

Lek cieniujący, stosowany w urografii. Jest on szybko wydalany do nerek i opuszcza ustrój z moczem. W ustroju nie ulega zmianom. Przy zdrowych nerkach zdjęcie można wykonać już po upływie 5 minut po zastrzyku. W przypadku chorych nerek zdjęcie można wykonać dopiero po 30 minutach. Stosowany jest również w angiografii, artrografii i pielografii.

Lek ten winien być stosowany ostrożnie, zwłaszcza przy alergiach, nadczynności tarczycy, nadciśnieniu, przy czynnej gruźlicy. Jest on przeciwwskazany w chorobach wątroby, uszkodzenia nerek z uremią. W razie wykrystalizowania w ampułce, należy ją lekko podgrzać.

HIPPURAN

Sól sodowa kwasu o-jodohipurowego



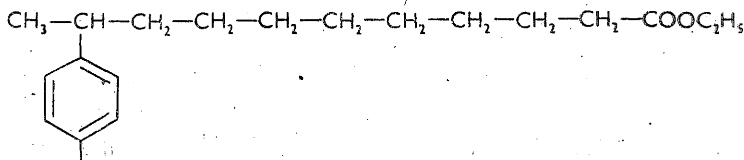
$C_9H_7NO_3NaJ$

Biały, krystaliczny proszek, o słabym zapachu i alkalicznym smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu i rozcieńczonych alkaliach.

Lek ten wprowadzono do rentgenografii dróg moczowych w r. 1933. Podaje się go drogą doustną lub w postaci zastrzyków dożylnych.

JOPHENDYLATE

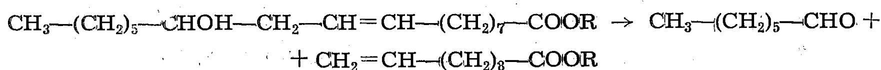
Myodil. Pantopaque. Ester etylowy kwasu 9-(p-jodofenylo-)-undecylenowego.



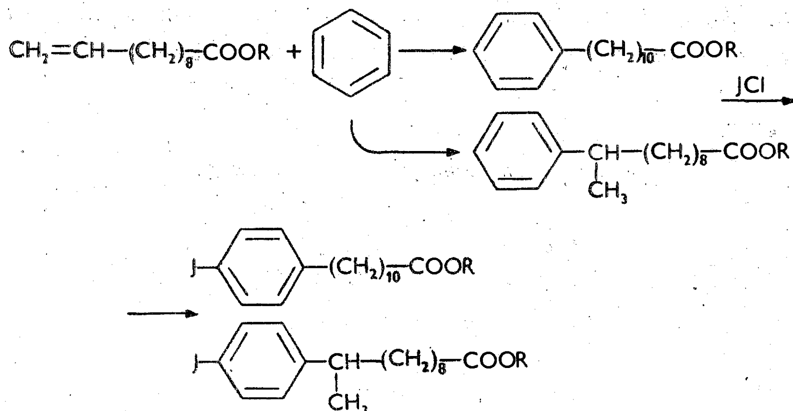
$C_{19}H_{29}O_2J$

Preparat stanowi mieszaninę kilku izomerycznych estrów, z których głównym jest powyższa pochodna. Jest to bezbarwny lub bladożółty oleisty płyn bez zapachu. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu. Wystawiony na światło ciemnieje. Temp. wrzenia 196—198° przy 1 mm ciśnienia i 180° przy 0,2 mm.

Otrzymuje się go z oleju rycynowego, który poddany pirolizie ulega rozszczepieniu do aldehydu enantowego i kwasu undecylenowego:



Otrzymany kwas undecylenowy kondensuje się z benzenem w obecności chlorku glinowego. W tych warunkach powstaje mieszanina kwasów 9- i 10-fenyloundecylenowych. Jodowanie otrzymanej mieszaniny za pomocą chlorku jodu daje jophendylate:

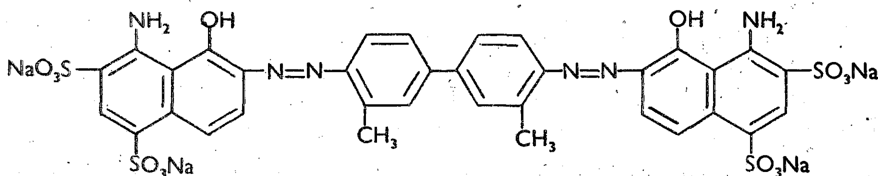


Związek ten wprowadzono do lecznictwa w r. 1942. Stosuje się go w mielografii.

Do leków diagnostycznych należą również związki stosowane do oznaczania objętości krwi. Takim lekiem jest:

BŁĘKIT EVANSA

Sól czterosodowa 4,4'-bis-[7-(1-amino-8-hydroksy-2,4-dwusulfo)-naftalazolo]-3,3'-bitolilu.



Proszek połyskujący zielono-niebieskawo-zielono lub brunatno. Bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo słabo w spirytusie.

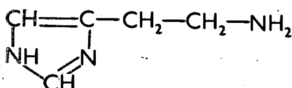
Wprowadzony do krwiobiegu łączy się z albuminą osocza.

XV. HISTAMINA I LEKI PRZECIWHISTAMINOWE

A. HISTAMINA

HISTAMINA — *HISTAMINUM*

Ergamina. β-Imidazoloetyloamina. 4-(β-Aminoetylo)-imidazol.

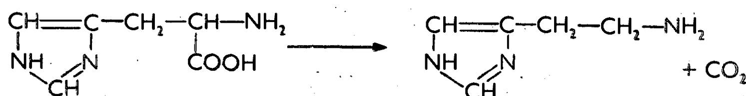


$C_5H_9N_3$

Bezbarwne kryształy, łatwo rozpuszczające się w wodzie, dają roztwory zasadowe. Rozpuszcza się w alkoholu, acetonie. Nie rozpuszcza się w eterze. W środowisku obojętnym lub kwaśnym jest trwała w temp. 100°. Ogrzana w środowisku alkalicznym szybko traci swoje działanie ulegając rozpadowi. Temp. topn. 83 — 84°.

Histamina wykryta została w r. 1907 przez Windausa i Vogta, którzy otrzymali ją z kwasu imidazolopropionowego. Większe zainteresowanie histamina wzbudziła dopiero w r. 1910, kiedy to Barger i Dale, a niezależnie od nich Kutscher, wykryli obecność jej w preparatach sporyszowych.

Otrzymuje się ją z histydyny, zawartej w produktach białkowych hydrolizatu krwi. Proces polega na putryfikacji materiału za pomocą bakterii gnilnych. W tych warunkach histydyna ulega dekarboksylacji:

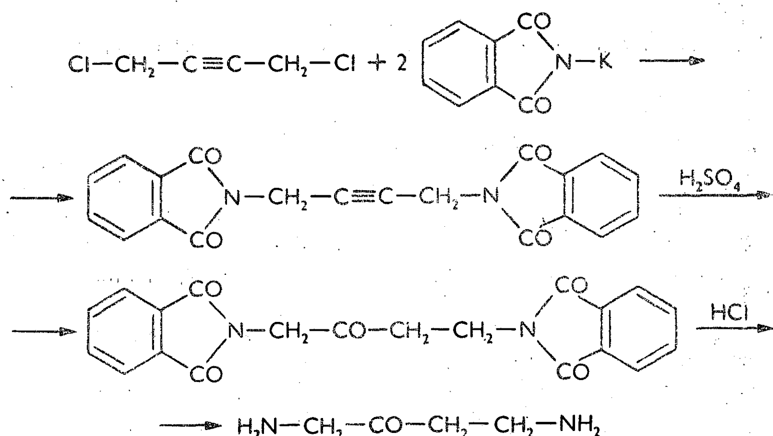


Syntetycznie można ją otrzymać za pomocą reakcji Kuczerowa: produktem wyjściowym w tym przypadku jest 2-butin-1,4-diol, który poddany chlorowaniu za pomocą chlorku tionylu przekształca się w odpowiednią pochodną dwuchlorową:

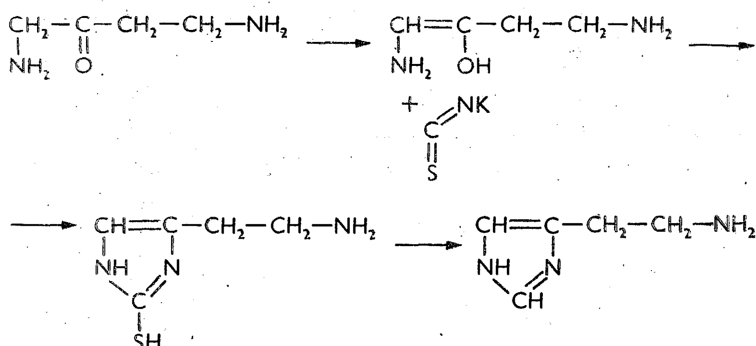


$$HO—CH_2—C \equiv C—CH_2—OH + SOCl_2 = Cl—CH_2—C \equiv C—CH_2Cl$$

Pod działaniem ftalimidu potasowego otrzymany związek przechodzi w pochodną ftalimidową, którą za pomocą reakcji Kuczerowa poddaje się uwodnieniu. Powstały 1,4-dwuftalimidobutan-2-on, hydrolizowany kwasem solnym, daje 1,4-dwuaminobutan-2-on:



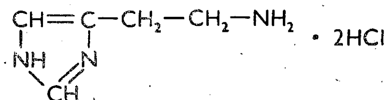
Kondensacja otrzymanego ketonu z rodankiem potasowym, a następnie utlenienie prowadzi do powstania histaminy:

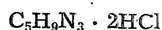


Histamina zachowuje się jak zasada dwuwartościowa: z kwasami daje ona sole, z których w lecznictwie stosowane są:

CHLOROWODOREK HISTAMINY — *HISTAMINUM HYDROCHLORICUM*

Dwuchlorowodorek histaminy. *Histaminum dihydrochloricum*. Dwuchlorowodorek 4-(β-aminoetylo)-imidazolu. (FP III).



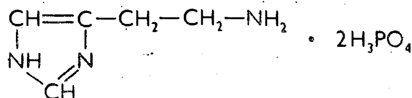


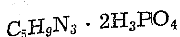
$C_5H_9N_3 \cdot 2HCl$

Biały lub słabożółtawy, krystaliczny proszek bez zapachu. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudniej w spirytusie, prawie nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Temp. topn. 241—242° z rozkładem.

Chlorowodorek histaminy zawiera 64% zasady.

Histaminae phosphas acidus. Histamini phoshas.





Bezbarwne kryształy bez zapachu. Rozpuszcza się w 4,5 częściach wody przy 20°, słabo rozpuszcza się w spirytusie 95°. Temp. topn. 130—133°. Fosforan histaminy zawiera 36% zasady.

Histamina jest lekiem rozszerzającym naczynia włosowate, wskutek czego następuje silny spadek ciśnienia krwi arteryjnej. Naczynia brzuszne i wątroby ulegają zwężeniu.

Do dalszych właściwości fizjologicznych histaminy należy jej działanie kurczące mięśnie gładkie macicy, jelit, oskrzelików. Histamina jest również obdarzona właściwościami pobudzania czynności wydzielniczej, zwłaszcza gruczołów przewodu pokarmowego. Z tego powodu znalazła zastosowanie w diagnostyce do oznaczania zdolności wydzielniczej żołądka.

Histaminę podaje się drogą zastrzyków podskórnych, domięśniowych lub dotętniczych. Podana doustnie nie wywiera działania, ponieważ z przewodu pokarmowego nie jest resorbowana. W ustroju ulega ona również inaktywacji na skutek tworzenia się pochodnej acetylowanej. Nadto w przewodzie pokarmowym następuje jej inaktywacja pod wpływem histaminazy, fermentu znajdującego się między innymi w ściankach przewodu pokarmowego.

Dawkowanie histaminy przy zastosowaniu podskórnym oblicza się 0,3 do 0,5 mg chlorowodorku lub 0,5 do 1 mg fosforanu.

Histamina jest normalnym składnikiem wielu tkanek, uważanym za hormon tkankowy o dużej sile działania. W tkankach występuje ona w postaci nieczynnej, związanej z proteinami. Działanie fizjologiczne wywiera dopiero po uwolnieniu się, to jest po przejściu w wolną zasadę. Uwolnienie się histaminy następuje na skutek wielu przyczyn, między innymi na skutek urazu mechanicznego, oparzenia, odmrożenia, naświetlania promieniami pozafiołkowymi, pod działaniem jadu węży, toksyn bakteryjnych. Zjawisku temu towarzyszą objawy charakteryzujące działanie histaminy. Do objawów tych należą między innymi silny spadek ciśnienia krwi na skutek rozszerzenia się naczyń włosowatych, skurcz mięśni gładkich, zwłaszcza oskrzeli, miejscowe podrażnienie tkanek — świąd *(pruritus)*. Wszystkie te objawy stanowią zjawisko znane pod nazwą wstrząsu histaminowego. Podobne objawy występują w przypadku szoku anafilaktycznego oraz w schorzeniach alergicznych (pokrzywka, katar sienny, gorączka sienna, astma itp.). Fakt ten, na który po raz pierwszy zwrócili

uwagę Dale i Laidlaw, przyczynił się do stwierdzenia, że przyczyną zjawisk alergicznych często może być histamina.

Mechanizm działania histaminy nie jest jeszcze dostatecznie poznany. Jej działanie jednak przypisuje się obecności w jej cząsteczce ugrupowania — $N=C—CH_2—CH_2—NH_2$ lub $=N—C—CH_2—CH_2NH_2$ (Lee i Jones).

B. LEKI PRZECIWHISTAMINOWE

Histamina w ustroju spełnia bardzo ważne czynności. Uwalnianie się jej jednak może być przyczyną występowania zjawisk patologicznych. Jest więc ona zarazem i lekiem, i trucizną. Stwierdzenie, że uwalnianie się histaminy w ustroju jest główną przyczyną zjawisk alergicznych, którym podlega 10 do 15% ludności, doprowadziło do wniosku, że objawy schorzeń alergicznych można leczyć przez unieczynnienie tworzącej się histaminy. W wyniku tych badań w r. 1942 do lecznictwa wprowadzono nową grupę leków: leki znoszące działanie histaminy — leki przeciwhistaminowe — *antihistaminica.*

Już od dawna wiadomo było, że takie związki jak adrenalina, efedryna i pokrewne antagonizują wiele objawów działania histaminy. Wiadomo było także, że te związki same również wywołują pewne objawy niepożądane. Ograniczało to ich zastosowanie jako leków znoszących objawy działania histaminy. Później, w r. 1927 Kendal wykazał, że histaminę można inaktywować działaniem aldehydów takich jak mrówkowy lub octowy. Inaktywacji tej, zachodzącej *in vitro,* nie można było jednak przenieść *in vivo.*

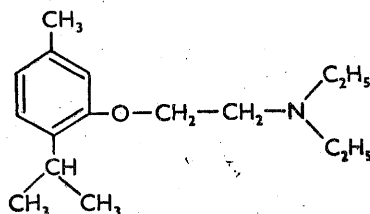
Pierwszym postępem w dziedzinie otrzymania leków przeciwhistaminowych stanowiło wykrycie istnienia histaminazy, fermentu inaktywującego histaminę. Ferment ten został otrzymany w postaci czystej, jednakże nie można go było zastosować praktycznie ze względu na to, że w przewodzie pokarmowym ulega on łatwo rozkładowi pod działaniem fermentów trawiennych. Stosowanie go drogą pozajelitową napotyka na poważne niewygody.

Do ciekawych spostrzeżeń należy stwierdzenie faktu, że u kobiet w okresie ciąży reakcje alergiczne ulegają znacznemu osłabieniu, a nawet niekiedy znikają całkowicie. Stwierdzono również, że krew kobiet ciężarnych wykazuje wzrost siły histaminolitycznej.

Pierwsze próby znalezienia środków chemicznych inaktywujących działanie histaminy przeprowadzili Bovet i Staub w r. 1937 w Instytucie Pasteura w Paryżu. Wykazali oni, że świnki morskie, trzymane w atmosferze aerosolu histaminy w powietrzu, zapadały na astmę. Astmę taką leczono preparatem otrzymanym przez Fourneau i Bovet:

TYMOKSYETYLODWUETYLOAMINA

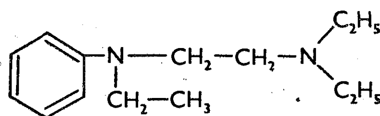
929 F



Później zastosowano inny preparat, również otrzymany w pracowni Fourneau, mianowicie:

N-ETYLO-N-FENYLO-N'-DWUETYLOETYLENODWUAMINA

1571 F



Oba te preparaty dawały pozytywne wyniki. Jednakże nie znalazły praktycznego zostosowania, ponieważ okazały się zbyt toksyczne dla ustroju. Posłużyły one jednak za punkt wyjścia do syntezy wielu leków przeciwhistaminowych.

Na podstawie badań prowadzonych nad tymi związkami stwierdzono, że lepszym działaniem obdarzone są związki zawierające w swojej cząsteczce dwa trzeciorzędowe atomy azotu, pomiędzy którymi powinien występować łańcuch alifatyczny o dwóch lub najwyżej trzech atomach węgla. Działanie maksymalne wykazują pochodne, u których jeden z atomów azotu jest związany z dwoma grupami metylowymi.

Obecnie leków przeciwhistaminowych znamy bardzo dużo i dlatego stawia się w stosunku do nich pewne wymagania, mianowicie dobry lek przeciwhistaminowy powinien odpowiadać następującym warunkom:

1. Działanie przeciwhistaminowe i przeciwalergiczne winno być silne i występować przy podaniu doustnym.
2. Zakres terapeutycznego zastosowania winien być szeroki.
3. Winien wykazywać działanie pobudzające krwiobieg.
4. Winien mieć działanie analgetyczne.
5. Czas trwania działania powinien być duży i sięgać 6 do 8 godzin.
6. Powinien mieć słabe działanie uboczne.
7. Nie powinien wykazywać właściwości nasennych.
8. Nie powinien uszkadzać narządów przy długotrwałym stosowaniu.

Mechanizm działania leków przeciwhistaminowych nie jest jeszcze dokładnie poznany. Polega on jednak na blokowaniu w komórce punktów zaczepnych dla histaminy, przy czym lek blokujący nie powinien przynosić szkody komórce nosiciela. Środki te nie zapobiegają uwalnianiu się histaminy ani nie reagują z nią, a zatem nie usuwają przyczyny choroby, przeszkadzają więc tylko zaczepieniu się histaminy w komórce. Z tego powodu po ustaniu działania leków przeciwhistaminowych objawy chorobowe mogą wystąpić ponownie.

Ponieważ mechanizm działania leków przeciwhistaminowych polega na blokowaniu punktów zaczepnych w komórce, przeto w budowie chemicznej muszą one posiadać pewne podobieństwo do histaminy.

Większość obecnie znanych leków przeciwhistaminowych pod względem budowy chemicznej można podciągnąć do następującego schematu: R-X-C-C-N, w którym X oznacza atom azotu, tlenu lub węgla łączący łańcuch boczny z pierścieniem. Rodnik R z reguły musi zawierać co najmniej dwa aryle lub aryloalkile. Może to być również rodnik wielopierścieniowy. W związku z tym większość dotychczas znanych leków przeciwhistaminowych należy do następujących grup chemicznych, przyjmując za podstawę podany wzór ogólny:

1. Zawierające w cząsteczce zamiast X atom tlenu. Są to pochodne aminoetanolu.
2. Zawierające w cząsteczce zamiast X atom azotu. Są to pochodne etylenodwuaminy.
3. Zawierające w cząsteczce zamiast X atom węgla. Są to pochodne aminopropanu.
4. Zawierające zamiast X atom azotu, a rdzeń — wielopierścieniowy. Są to pochodne fenotiazyny.

1. POCHODNE AMINOETANOLU

Do tej grupy należą związki wywodzące się od:

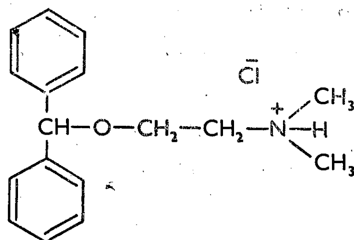
a. benzhydrolu,
b. alkoholu pirydylobenzylowego.

a. Pochodne benzhydrolu

Do pochodnych benzhydrolu należą:

CHLOROWODOREK BENZHYDRAMINY —
BENZHYDRAMINUM HYDROCHLORICUM

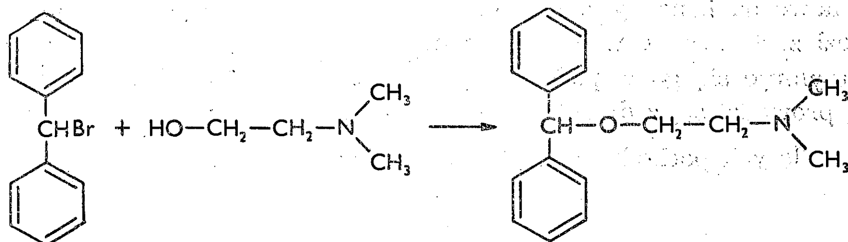
Allergan B. Allergin. Amidryl. Benadryl. Benodin. Betramin. Dabylen. Dimedrol. *Diphenhydramine hydrochloride*. Eter dwumetyloaminoetylobenzhydrolowy. Chlorowodorek 2-(benzhydryloksy)-N,N-dwumetyloetyloaminy. (FP III).



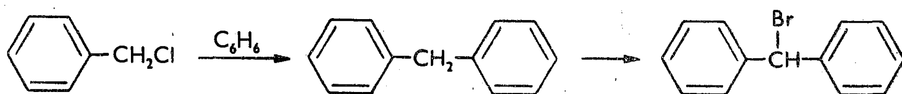
$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Przy świetle ulega ściemnieniu. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 2 częściach alkoholu, w 2 częściach chloroformu, w 50 częściach acetonu. Trudno rozpuszcza się w eterze i benzenie. Temp. topn. 166 — 170°.

Związek ten otrzymuje się przez powolne dodawanie bromku benzhydrylu do ogrzanej do 100° mieszaniny β-dwumetyloaminoetanolu i bezwodnego węglanu sodowego:



Potrzebny do reakcji bromek benzhydrylu otrzymuje się z chlorku benzylowego działaniem benzenu w obecności amalgamatu glinowego. Otrzymany dwufenylometan bromowany daje bromek benzhydrylu:



Związek otrzymany w r. 1944 stanowi lek przeciwalergiczny o najsłabszym działaniu wśród pochodnych tej serii. Ma on najsilniejsze właściwości uspokajające. Stosuje się go w pokrzywkach, a także jako lek uspokajający kaszel dzięki jego właściwościom przeciwskurczowym. Oddaje on także pewne usługi w leczeniu parkinsonizmu.

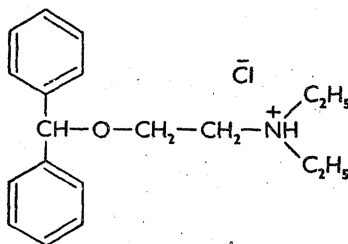
Podaje się go doustnie w dawce 50 mg trzy lub cztery razy dziennie. Pozajelitowo podawany bywa tylko w przypadku, kiedy zachodzi potrzeba złagodzenia ostrych objawów. Wówczas dawka wynosi 10 mg.

Benadryl stosowany bywa również jako środek przeciwwymiotny, zwłaszcza w połączeniu z teofiliną. Takim preparatem jest d i m e n h y d r i n a t e.

Zastąpienie dwóch grup metylowych przy atomie azotu dwiema grupami etylowymi daje lek znany jako:

RIGIDYL

Chlorowodorek 2-(benzhydryloksy)-N,N-dwuetyloetyloaminy.



$C_{19}H_{25}NO \cdot HCl$

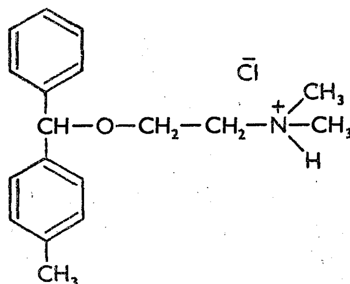
Jest to związek otrzymany w r. 1942. Ma on słabsze działanie antyhistaminowe od benadrylu, lecz ma silniejsze działanie przeciwskurczowe. Znalazł zastosowanie w leczeniu parkinsonizmu.

Otrzymuje się go w podobny sposób jak benadryl, z tym że kondensację prowadzi się z dwuetyloaminoetanolem.

Do dalszych pochodnych tej grupy należą:

TOLADRYL

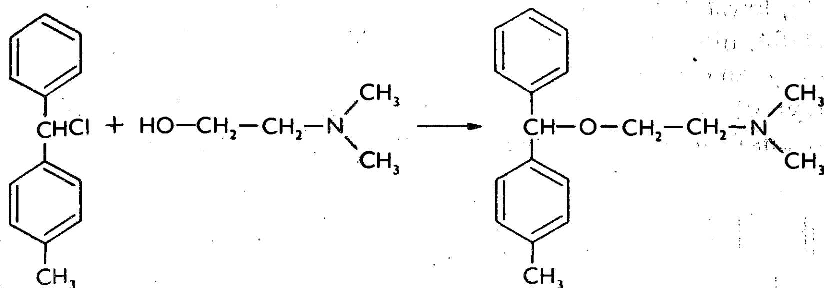
Dimeba. Neo-Benoidin. Chlorowodorek eteru β-dwumetyloaminoetylo-p-metylobenzhydrylowego.



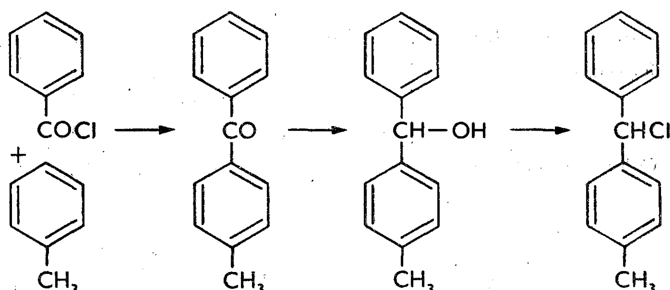
$C_{18}H_{23}NO \cdot HCl$

Lek o bardzo zbliżonej budowie do benadrylu, od którego różni się tylko obecnością rodnika metylowego w grupie benzhydrylowej. Związek ten otrzymany został w r. 1947. Ma on dwukrotnie silniejsze działanie od benadrylu i jest mniej od niego toksyczny.

Otrzymuje się go działaniem β-dwumetyloaminoetanolu na chlorek p-metylobenzhydrylu w obecności sody bezwodnej:



Potrzebny do syntezy chlorek p-metylobenzhydrylu otrzymuje się działaniem chlorku benzoilu na toluen metodą Friedel-Craftsa. Otrzymany p-metylobenzofenon redukowany daje p-metylobenzhydrol, który działaniem chlorku tionylu daje potrzebny chlorek p-metylobenzhydrylu.

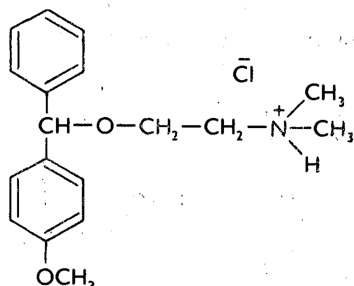


W cząsteczce toladrylu występuje jeden atom węgla asymetrycznego. Istnieje więc on w dwóch odmianach optycznych. Odmiana prawoskrętna jest czterokrotnie silniejsza w działaniu od lewoskrętnej.

Wprowadzenie rodnika metylowego do grupy benzhydrylowej w położenie *orto* powoduje zniknięcie działania antyhistaminowego. Następuje jednak podniesienie działania przeciwacetylocholinowego. Takim związkiem jest d i s i p a l stosowany w leczeniu parkinsonizmu.

HISTAFEN

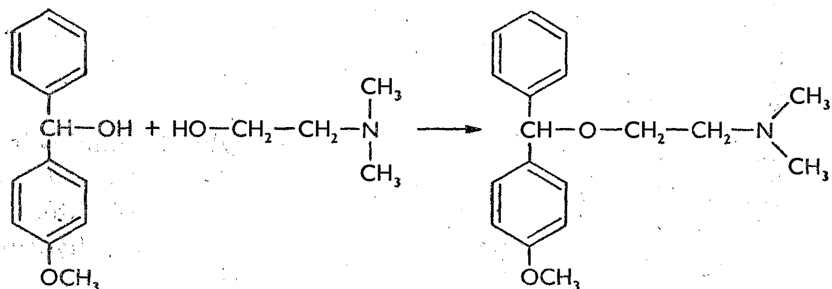
Aphilan. Istafene. Medrylamine. Stopcold. Chlorowodorek eteru β-dwumetyloaminoetylo-p-metoksybenzhydrylowego.



$C_{18}H_{23}NO_2 \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu, nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 143°. Na śluzówkach wywołuje znieczulenie.

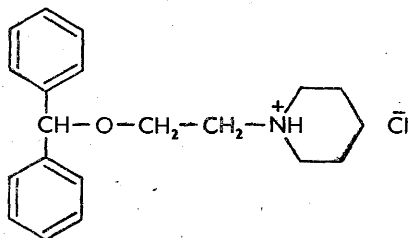
Otrzymuje się go działaniem p-metoksybenzhydrolu na β-dwumetyloaminoetanol w roztworze benzenowym:



Podaje się go drogą doustną w dawce 0,2 do 0,3 g dziennie, najlepiej w czasie jedzenia.

ANTIHISTAMIN

Chlorowodorek eteru β-piperydyloetylobenzhydrylowego.



$C_{20}H_{25}NO \cdot HCl$

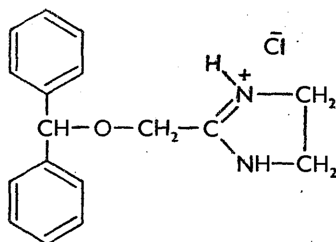
Bezbarwny, krystaliczny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie. Temp. topn. 187—188°.

Otrzymuje się go w sposób podobny jak benadryl. Kondensację tutaj prowadzi się z β-piperydyloetanolem.

Antihistamin otrzymany został w 1945 roku. Podaje się go doustnie w dawce 50 mg.

ANTADRYL

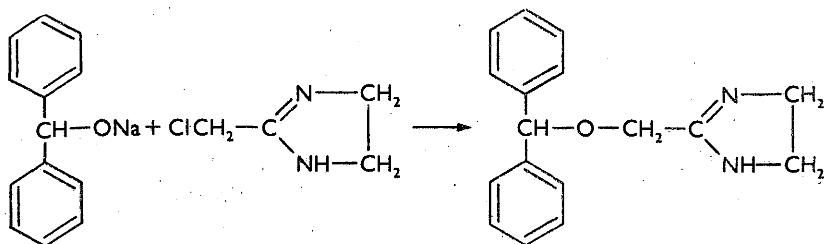
Chlorowodorek eteru 2-imidazolinometylobenzhydrylowego.



$C_{17}H_{18}N_2O \cdot HCl$

Związek krystaliczny o temp. topn. 204° z rozkładem.

Otrzymuje się go przez kondensację benzhydrylanu sodowego z 2-chloroimidazoliną:



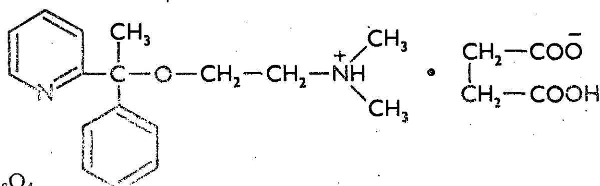
Antyhistaminik słabszy od benadrylu.

b. Pochodne alkoholu pirydylobenzylowego

Do pochodnych tej grupy należą:

DECAPRYN

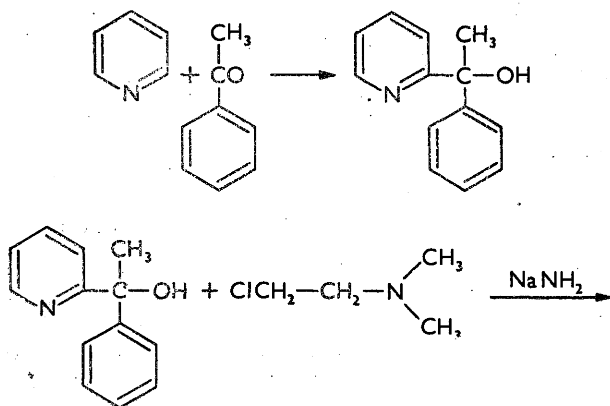
Doxylamin. Bursztynian β-dwumetyloaminoetoksybenzylo-2-pirydyny.

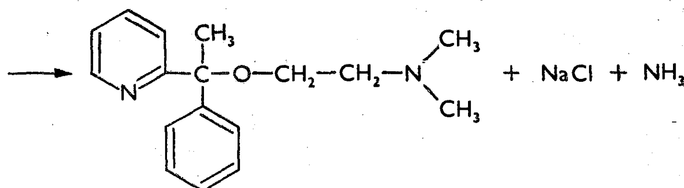


$C_{17}H_{22}N_2O \cdot C_4H_6O_4$

Biały lub kremowobiały proszek o charakterystycznym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie. 1% roztwór wodny ma charakter słabo kwaśny, jego pH wynosi 4,9 do 5,1. Temp. topn. 103—104°, chlorowodorku — 169—170°.

Otrzymuje się go przez kondensację acetofenonu z pirydyną w obecności chlorku rtęciowego. Powstały karbinol kondensuje się następnie z chlorkiem dwumetyloaminoetylowym w obecności amidku sodowego.



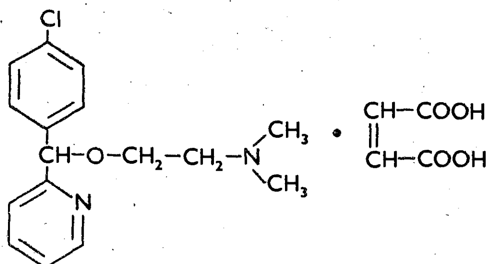


Związek ten otrzymany został w r. 1947. Jest to środek przeciwhistaminowy silniejszy w działaniu od benadrylu. Nie ma zastosowania przy astmie. Wykazuje dużą siłę uspokajającą. Podaje się go doustnie w dawce początkowo 12,5 mg. Przeciętna dawka dla dorosłych wynosi 12,5 do 25 mg.

Lek ten należy przechowywać w szczelnie zamkniętych, nie przepuszczających światła naczyniach.

KARBINOKSAMINA — *CARBINOXAMINE*

Clistin. Maleinian 2-[p-chloro-α-(2-dwumetyloaminoetoksy)-benzylo]-pirydyny.



$C_{16}H_{19}N_2OCl \cdot C_4H_4O_4$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie oraz w alkoholu. 1% wodny roztwór ma odczyn słabo kwaśny: pH 4,6 do 5,1.

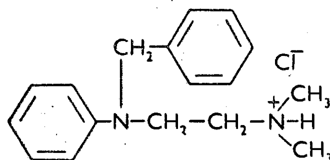
Lek przeciwhistaminowy o silniejszych właściwościach i mniejszym ubocznym działaniu od innych antagonistów histaminy, stosowanych w lecznictwie. Ma słabe działanie antycholinergiczne typu atropiny. Podaje się go doustnie w dawce 4 mg trzy lub cztery razy dziennie. Wyjątkowo dawkę podnosi się do 6 — 8 mg.

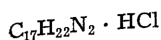
2. POCHODNE ETYLENODWUAMINY

Pierwszym lekiem przeciwhistaminowym wprowadzonym do lecznictwa jest:

ANTERGAN

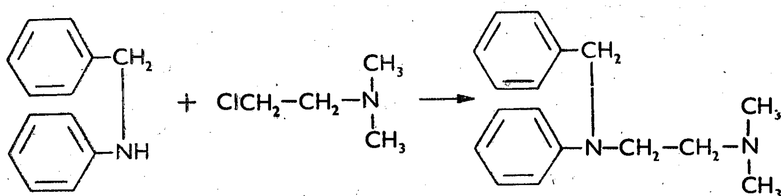
Bridal. Dimetina. Lergitin. Chlorowodorek dwumetyloaminoetylobenzyloaniliny. Chlorowodorek N-dwumetylo-N'-benzylo-N'-fenyloetylenodwuaminy.



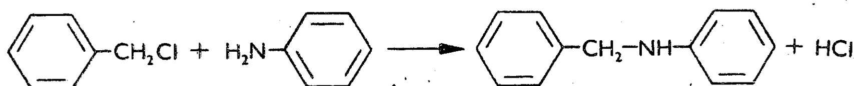

$C_{17}H_{22}N_2 \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek o bardzo nieprzyjemnym smaku, wywołującym nudności. Łatwo rozpuszcza się w wodzie (około 2,5%), słabo rozpuszcza się w alkoholu i prawie nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 206 — 208°.

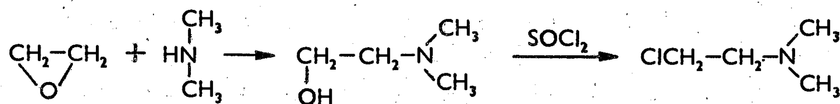
Związek ten wprowadzono do lecznictwa w r. 1942. Otrzymuje się go działaniem chlorku dwumetyloaminoetylowego na N-benzyloanilinę:



Potrzebną do tej syntezy benzyloanilinę otrzymuje się działaniem aniliny na chlorek benzylu w obecności wodnego roztworu wodorowęglanu sodowego:



Chlorek 2-dwumetyloaminoetylowy otrzymuje się z tlenku etylenu działaniem dwumetyloaminy. Otrzymany 2-dwumetyloaminoetanol poddany działaniu chlorku tionylu daje chlorek 2-dwumetyloaminoetylowy:

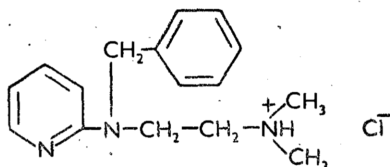


Lek przeciwhistaminowy o stosunkowo dużej toksyczności i dlatego został wyparty przez leki o skuteczniejszym działaniu.

Zastąpienie reszty arylowej pierścieniem heterocyklicznym dało w tym szeregu pochodnych środki o mniejszej toksyczności. Przedstawicielem tej grupy leków jest otrzymany w r. 1943 we Francji:

CHLOROWODOREK PIRYBENZAMINY — *PYRIBENZAMINUM HYDROCHLORICUM*

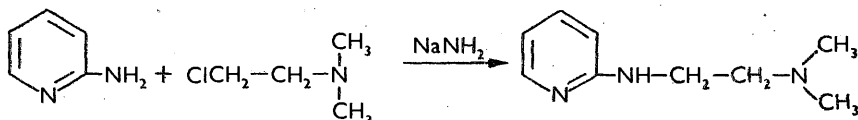
Allergan P. Azaron. Pyrizaminum. Pyribenzoxal. Pyribenzyl. Chlorowodorek N-benzylo-N-(2-pirydylo)-N'-dwumetyloetylenodwuaminy. Tripelennamin. (FP III).

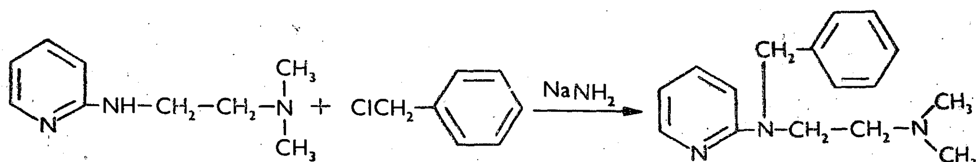


$C_{16}H_{21}N_3 \cdot HCl$

Biały, drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkim, nieco piekącym smaku. Na świetle powoli ciemnieje. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, w 6 częściach spirytusu, w 10 częściach chloroformu. Prawie nie rozpuszcza się w eterze i benzenie. Temp. topn. 189 — 192,5°. Roztwory wodne mają odczyn prawie obojętny, pH tych roztworów zbliża się do 7.

Syntezę tego związku przeprowadza się przez kondensację 2-aminopirydyny z chlorkiem dwumetyloaminoetylowym i chlorkiem benzylu. Aby uniknąć alkilowania trzeciorzędowego atomu azotu w pierścieniu pirydynowym, kondensację prowadzi się w obecności amidku sodowego:

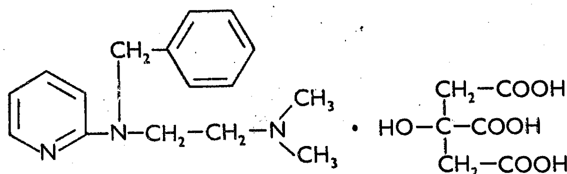


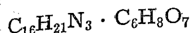


Lek silniejszy w działaniu przeciwhistaminowym od benadrylu. Wywołuje on jednak pewne objawy działania ubocznego jak nudności, zawroty głowy, suchość w ustach itp. Nie działa w astmie. Ma działanie miejscowo znieczulające oraz słabe działanie uspokajające. Podaje się go doustnie w dawce 50 mg. Dawka ta w pewnych przypadkach może być podniesiona do 100, a nawet 150 mg. Związek ten może być również podany drogą pozajelitową: podskórnie, domięśniowo lub dożylnie. Podskórnie podaje się go w dawce 12,5 do 25 mg dwa lub trzy razy dziennie.

Pirybenzamina spotykana jest w lecznictwie również w postaci soli kwasu cytrynowego, jako:

Cytrynian tripelennaminy.




$C_{16}H_{21}N_3 \cdot C_6H_8O_7$

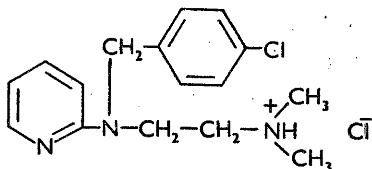
Biały, krystaliczny proszek o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 1% wodny roztwór ma odczyn kwaśny, jego pH wynosi około 4,3.

Jest to lek bardziej przyjemny od chlorowodorku przy zastosowaniu doustnym. Poza tym nie ma innej przewagi nad chlorowodorkiem. Stosuje się go doustnie w dawce o jedną trzecią większą od chlorowodorku: 30 mg cytrynianu równoważy 20 mg chlorowodorku. Podaje się go w dawce przeciętnej 75 mg cztery razy dziennie.

Mniej trująca od pirybenzaminy jest jej pochodna chlorowana w pierścieniu benzylowym:

SYNOPEN

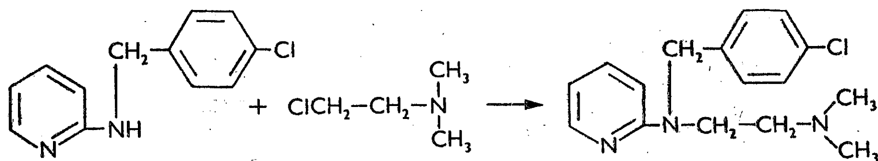
Allergan S. Chlorotripelennamin. Chlorowodorek N-dwumetylo-N'-(2-pirydylo-)-N'-(p-chlorobenzylo)-etylenodwuaminy.



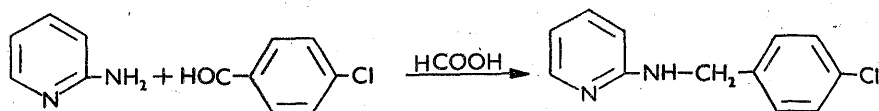

$C_{16}H_{20}N_3Cl \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie. Temp. topn. 172—174°.

Otrzymuje się go działaniem chlorku dwumetyloaminoetylowego na 2-(4-chlorobenzylo)-aminopirydynę w roztworze benzenowym w obecności amidku sodowego:



2-(4-Chlorobenzylo)-aminopirydynę otrzymuje się przez kondensację 2-aminopirydyny z p-chlorobenzaldehydem w obecności kwasu mrówkowego.

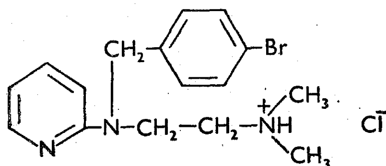


Lek przeciwhistaminowy o słabym działaniu uspokajającym i słabym działaniu miejscowo znieczulającym. Nie działa w astmie. Podaje się go doustnie w dawkach 0,05 do 0,1 g trzy razy dziennie. Może on być również podany domięśniowo lub dożylnie.

Podobne znaczenie mają:

HIBERNON

Bromotripelennamin. Chlorowodorek N-dwumetylo-N'-(2-pirydylo)-N'-(p-bromobenzylo)-etylenodwuaminy.

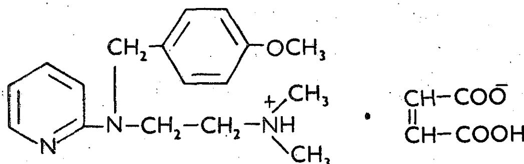



$C_{16}H_{20}N_3Br \cdot HCl$

Zastąpienie pierścienia benzenowego w cząsteczce anterganu pierścieniem pirydynowym dało lek znacznie wygodniejszy w stosowaniu:

NEO-ANTERGAN

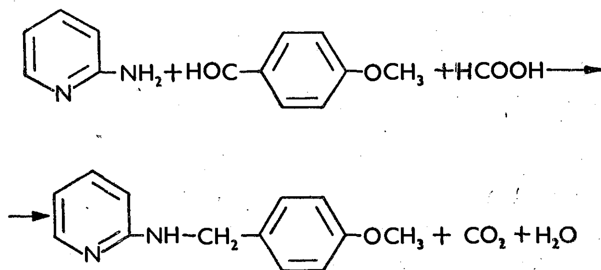
Antallergan. Antamine. Anthisan. Copsamina. Dorantamine. Histacol. Histan. Histapyran. Histasan. Kryptin. *Mepyraminae maleas.* Minihist. Neo-Bridal. Paraminyl. Pyra-Maleate. Pyramal. Pyranisamin. *Pyrilamine maleate.* Stamine. Stangen. Statomin. Thylogen. Maleinian N-dwumetylo-N'-(2-pirydylo)-N'-(p-metoksybenzylo)-etylenodwuaminy.



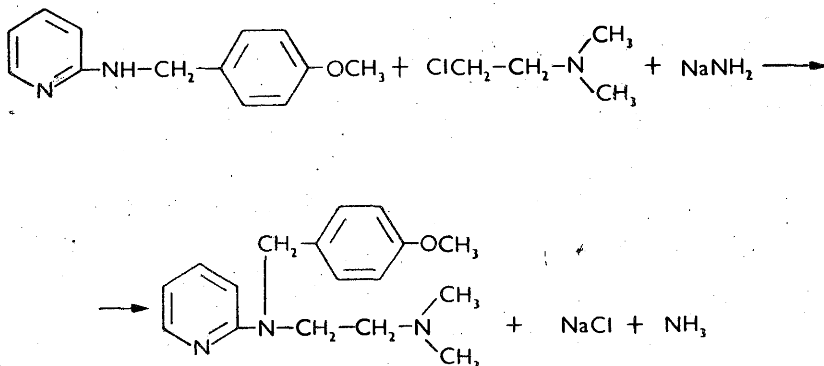

$C_{17}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4$

Biały, krystaliczny proszek lub białe drobne igiełki bez zapachu albo mające słaby zapach. Rozpuszcza się w około 0,5 ml wody (1 g substancji). Łatwo rozpuszcza się w alkoholu. 5% wodny roztwór jest kwaśny, wykazuje pH 4,5 do 5,5. Temp. topn. 101 — 102°.

Związek ten otrzymano w r. 1943 we Francji. Otrzymuje się go przez kondensację 2-aminopirydyny z aldehydem anyżowym. Kondensację prowadzi się w obecności kwasu mrówkowego jako czynnika redukującego:



Powstałą p-metoksybenzylo-N-aminopirydynę kondensuje się następnie z chlorkiem dwumetyloaminoetylowym w roztworze benzenowym i w obecności amidku sodowego lub amidku litu:



Środek przeciwhistaminowy, silniejszy w działaniu od anterganu i mniej od niego trujący. Działanie neo-anterganu jest również silniejsze od pirybenzaminy i mniej od niej trujące; jest lepiej od niej znoszony przez ustrój.

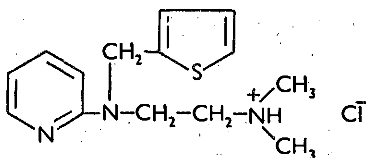
Związek ten ma silne właściwości miejscowo znieczulające oraz słabe działanie uspokajające. Przy astmie działa słabo. Podaje się go *per os* w dawce 25 do 50 mg trzy lub cztery razy dziennie. Można go podawać również domięśniowo.

Dalszą grupę pochodnych tego szeregu stanowią związki zawierające w swej cząsteczce grupę tenylową. Tu należą:

METHAPYRILEN

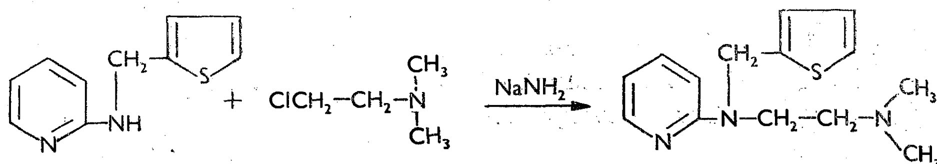
Dozar. Dylhista. Histadyl. Semikon. Thenfadil. Thenylen. Thenylpyramin. Chlorowodorek N-dwumetylo-N'-(2-pirydylo)-N'-(2-tenylo)-etylenodwuaminy.

$C_{14}H_{19}N_3S \cdot HCl$

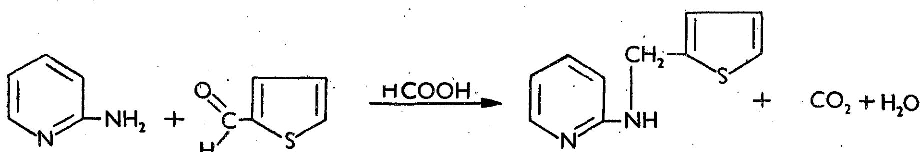


Biały, krystaliczny proszek, zazwyczaj o słabym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 5% wodny roztwór wykazuje odczyn słabo kwaśny, pH takiego roztworu waha się w granicach od 5,0 do 6,0. Temp. topn. 160 — 162°.

Związek ten wprowadzono w r. 1946 w Ameryce. Otrzymuje się go działaniem chlorku dwumetyloaminoetylowego na 2-(2-tenylo)-aminopirydynę w roztworze toluenowym i w obecności amidku sodowego:



Potrzebną do tej syntezy 2-(2-tenylo)-aminopirydynę otrzymuje się przez kondensację 2-aminopirydyny z aldehydem 2-tiofenowym w obecności kwasu mrówkowego:



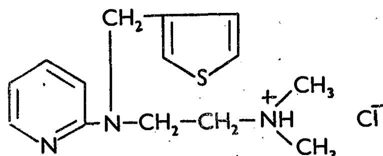
Preparat rozpuszczony w kwasie siarkowym zabarwia się na kolor pomarańczowoczerwony, przechodzący w czerwonawobrunatny. Z kwasem pikrynowym daje żółty, krystaliczny osad dwupikrynianu tenylenu.

Antyhistaminik podawany doustnie w dawce przeciętnej 50 do 100 mg. Zwykła dawka wynosi 25 mg 4 razy dziennie. Występuje tu słabe działanie uspokajające.

Izomerycznym związkiem metapirylenu jest:

CHLOROWODOREK TENYLODWUAMINY — *THENYLDIAMINE HYDROCHLORIDE*

Chlorowodorek 2-[(-dwumetyloaminoetylo)-3-tenyloamino]-pirydyny.



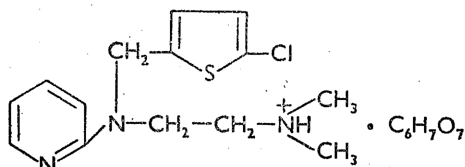
$C_{14}H_{19}N_3S \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek praktycznie bez zapachu. Rozpuszcza się łatwo w wodzie, alkoholu i chloroformie. Praktycznie nie rozpuszcza się w eterze i benzenie.

Podaje się go doustnie w dawce 15 mg 4 do 6 razy dziennie. Lek ten działa uspokajająco i może wywołać senność.

CHLOROMETAPYRILEN

Chlorothen. Caubren. Chloropyrylen. Chlorothenylpyramin. Cytrynian N-dwumetylo--N'-(2-pirydylo)-N'-2-(5-chlorotenylo)-etylenodwuaminy. Tagathen. Histachlorylene.





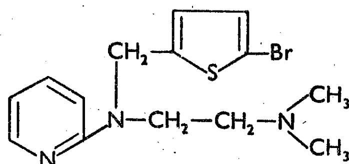
$C_{14}H_{18}N_3SCl \cdot C_6H_8O_7$

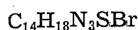
Biały, krystaliczny proszek, zazwyczaj o słabym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu, słabo w wodzie. 1% wodny roztwór ma odczyn kwaśny, pH wynosi 3,9 do 4,1.

Stosowany jest doustnie w dawce 25 mg 4 razy dziennie.

BROMOTHEN

N-Dwumetylo-N'-(2-pirydylo)-N'-2-(5-bromotenylo)-etylenodwuamina.



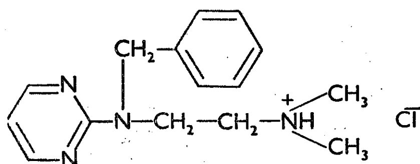


$C_{14}H_{18}N_3SBr$

Mniejszą toksycznością obdarzone są pochodne pirymidynowe, do których należą:

HETRAMINA — *HETRAMIN*

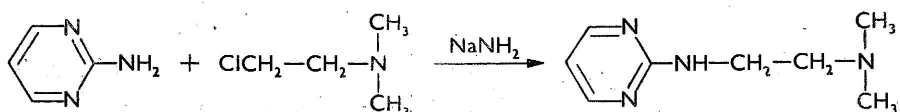
Chlorowodorek N-dwumetylo-N'-(2-pirymidylo)-N'-benzyloetylenodwuaminy.



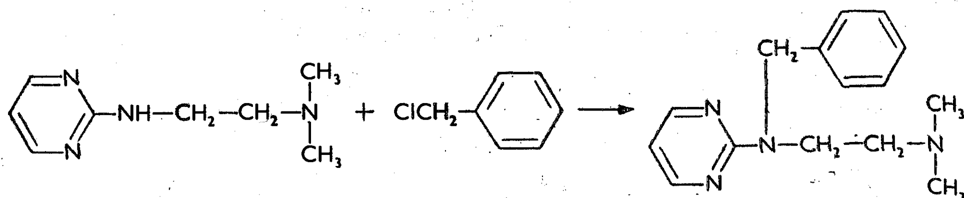


$C_{15}H_{20}N_4 \cdot HCl$

Otrzymuje się go w podobny sposób jak pirybenzaminę. Wychodzi się w tym przypadku z 2-aminopirymidyny, którą działaniem chlorku dwumetyloaminoetylowego przeprowadza się w dwumetyloaminoetyloaminopirymidynę. Reakcję prowadzi się w obecności amidku sodowego:



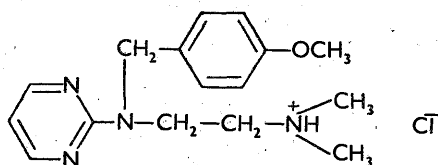
Otrzymany produkt kondensowany z chlorkiem benzylu daje hetraminę:



Lek ten dziś już nie ma znaczenia. Zastąpiony został przez pochodną tego samego szeregu, mającą silniejsze działanie przeciwhistaminowe, a mniejszą toksyczność. Pochodną tą jest:

NEO-HETRAMIN

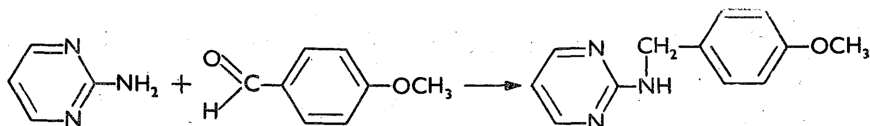
Anahist. Resistab. Thonsylamin. Chlorowodorek N,N-dwumetylo-N'-(2-pirymidylo)-N'-p-metoksybenzyloetylenodwuaminy.



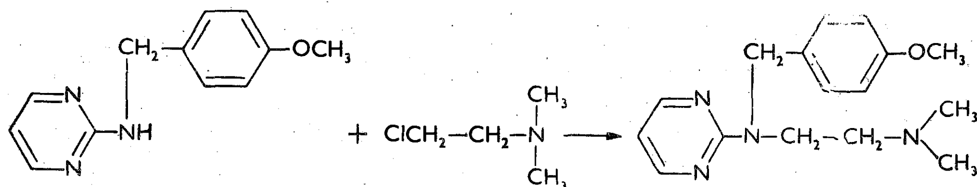
$C_{16}H_{22}N_4O \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek, zazwyczaj o słabym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 2% wodny roztwór wykazuje pH w granicach od 5,0 do 6,0. Temp. topn. 173—176°. Z kwasem siarkowym daje zabarwienie zielonawe, przechodzące w czerwone.

Otrzymuje się go przez kondensację 2-aminopirymidyny z aldehydem anyżowym, a następnie redukcję powstałej zasady Schiffa:



Otrzymaną p-metoksybenzyloaminopirymidynę kondensuje się następnie z chlorkiem dwumetyloaminoetylowym w obecności amidku sodowego. Reakcję prowadzi się we wrzącym toluenie:



Jest to lek słabszy w działaniu od wielu innych antyhistaminików, jednakże znacznie mniej od nich toksyczny. Do wywołania odpowiedniego

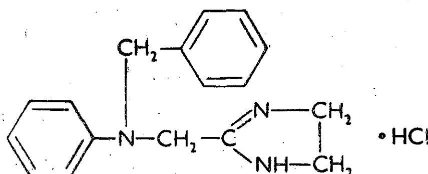
efektu terapeutycznego związek ten wymaga zastosowania większych dawek, wywołuje on jednak słabsze efekty działania ubocznego, do których należy między innymi działanie uspokajające.

Podaje się go doustnie w dawkach 25 do 50 mg 4 razy dziennie. Stosuje się go w zaziębieniach. Nie działa w astmie.

Do tej grupy leków przeciwhistaminowych zaliczyć można również pochodne nie wywodzące się od etylenodwuaminy, lecz zawierające w łańcuchu bocznym pierścień heterocykliczny. Do takich leków należą:

FENAZOLINA — *PHENAZOLINUM*

Antistin. Antazolin. Allergan A. Antasten. Histostab. Imidaminum. Chlorowodorek 2-(N-benzylo-N-fenyloaminometylo)-imidazoliny. (FP III).

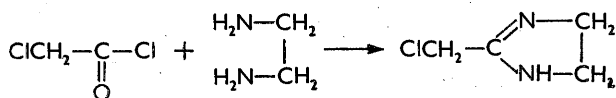


$C_{17}H_{19}N_3 \cdot HCl$

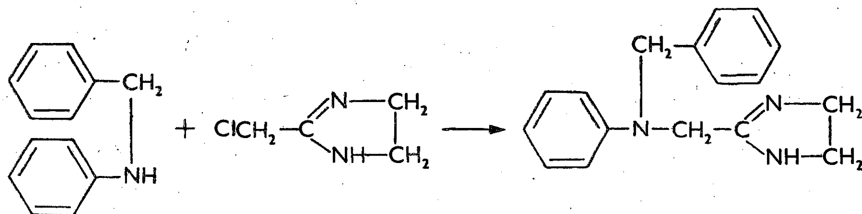
Biały, drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim, na języku wywołuje przemijające znieczulenie. Trudno rozpuszcza się w wodzie i spirytusie, słabo rozpuszcza się w chloroformie, nie rozpuszcza się w eterze i benzenie. 1% wodny roztwór fenazoliny wykazuje pH w granicach od 5,6 do 6,6. Temp. topn. 232—241° z rozkładem.

Fenazolina z kwasem azotowym daje ciemnoczerwone zabarwienie, przechodzące w ciemnozielone.

Otrzymuje się fenazolinę przez kondensację chlorku chloroacetylowego z etylenodwuaminą:



Otrzymaną w tej reakcji 2-chlorometyloimidazolinę kondensuje się następnie z benzyloaniliną:

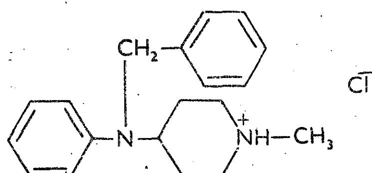


Terapeutyczne stosowanie fenazoliny jest słabsze aniżeli innych leków przeciwhistaminowych. Jest ona jednak łagodniejsza w działaniu i mniej drażni tkanki niż inne leki tej grupy. Wskutek tego może ona być zastosowana na śluzówki np. nosa w przypadku alergii. Ma ona również słabe działanie miejscowo znieczulające.

Podaje się ją doustnie w dawce 100 mg do czterech razy dziennie. Po uzyskaniu odpowiedniego wyniku dawkę obniża się do 100 mg dwa razy dziennie. Do nosa podaje się 0,5% roztwór w izotonicznym chlorku sodowym.

SOVENTOL

Chlorowodorek 1-metylo-4-N-benzylo-N-fenyloaminopiperydyny.



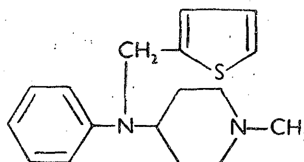

$C_{19}H_{24}N_2 \cdot HCl$

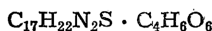
Silny środek przeciwhistaminowy o wyraźnym działaniu spazmolitycznym. Ma szczególnie silne działanie przeciw swędzeniom. Stosowany bywa zwłaszcza w przypadku *pruritus*. Wykazuje słabe działanie uspokajające, przy astmie nie ma działania.

Podaje się go doustnie w dawce 50 mg 3 razy dziennie. Może być podawany również w postaci zastrzyków.

WINIAN TENALIDYNY — *THENALIDINE TARTRATE*

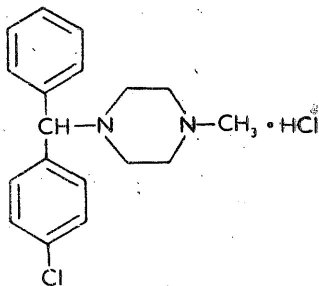
Thenophenopiperidine tartrate. Thenopiperidine tartrate. Sandosten. Winian 1-metylo-4-(N-fenylo-N-2-tenylo)-piperydyny.

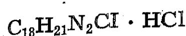



$C_{17}H_{22}N_2S \cdot C_4H_6O_6$

Antagonista histaminy i acetylocholiny o silnym działaniu. Ma on również działanie miejscowo znieczulające. Podaje się go doustnie w dawce 25 do 75 mg 3 razy dziennie.

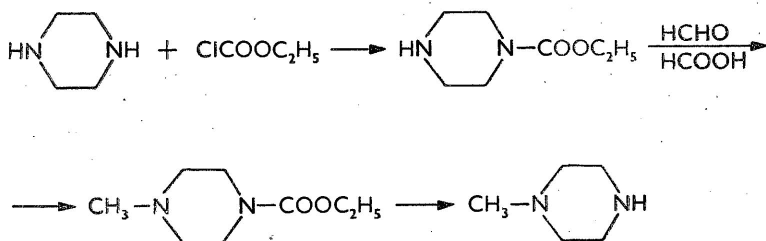
Di-Paralen. Histantin. Perazil. Chlorowodorek N-metylo-N'-(4-chlorobenzhydrylo)-piperazyny.



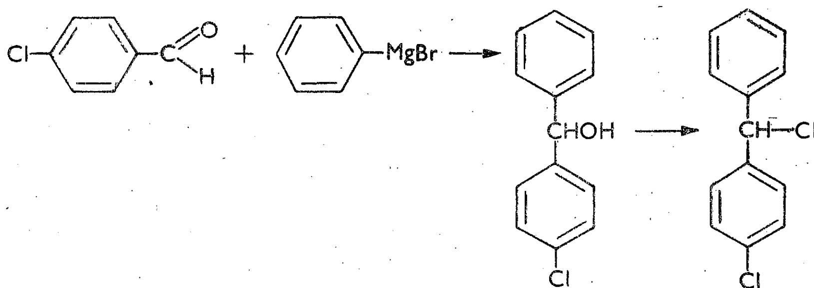

$C_{18}H_{21}N_2Cl \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, chloroformie; praktycznie nie rozpuszcza się w eterze i benzenie. 1% wodny roztwór ma odczyn kwaśny, przy czym pH wynosi od 5,0 do 5,5. Temp. topn. 223—224°.

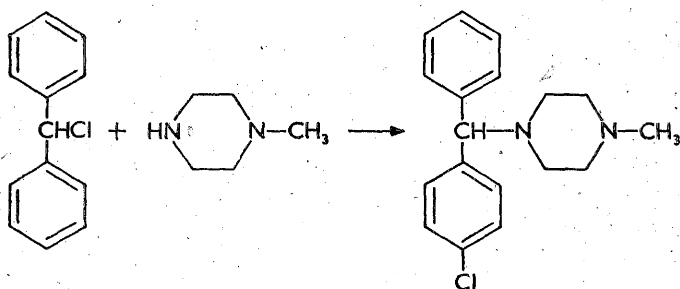
Związek ten wprowadzono do lecznictwa w r. 1948. Otrzymuje się go z piperazyny, którą działaniem chloromrówczanu etylowego przeprowadza się w karbetoksypiperazynę, którą następnie metyluje się metodą Eschweilera za pomocą formaldehydu i kwasu mrówkowego. Powstałą w tych reakcjach N-karbetoksy-N'-metylopiperazynę poddaje się hydrolizie stężonym kwasem solnym. W tych warunkach powstaje m e t y l o p i p e r a z y n a:



Metylopiperazynę kondensuje się z chlorkiem p-chlorobenzhydrylu, otrzymanym działaniem bromku fenylomagnezowego na 4-chlorobenzaldehyd i następnym chlorowaniu:



Kondensację metylopiperazyny z chlorkiem p-chlorobenzhydrylu prowadzi się w ksylenie i w obecności bezwodnego węglanu sodowego:

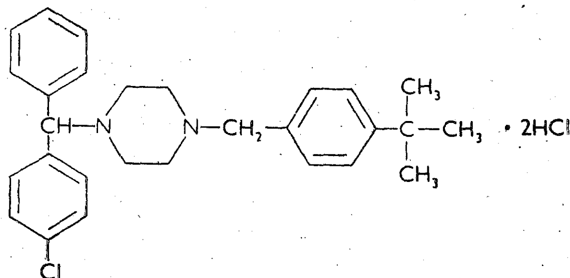


Lek przeciwhistaminowy o przedłużonym działaniu, utrzymującym się od 12 do 24 godzin. Jest to związek o słabej toksyczności. Podaje się go doustnie w dawce 25 do 50 mg 2—3 razy dziennie.

Chlorocyklizyna daje następujące reakcje barwne: z kwasem siarkowym daje błyszczącożółte zabarwienie, znikające po rozcieńczeniu wodą.

BUCLIZINE

Aphilan R. Histabutizine. Longifene. Vibazine. Dwuchlorowodorek 1-p-chlorobenzhydrylo-4-p-butylo-(trzeciorzędowy)-benzylopiperazyny.



$C_{28}H_{33}N_2Cl \cdot 2HCl$

Biały proszek bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie zakwaszonej kwasem octowym. Rozpuszcza się w gorącym alkoholu etylowym i n-butylowym. Nie rozpuszcza się w eterze, benzenie. Temp. topn. 245° z rozkładem.

Związek otrzymany w r. 1937. Lek przeciwhistaminowy o silnym działaniu, występującym powoli, lecz utrzymującym się długo — do 24 godzin. Toksyczność tego leku jest stosunkowo słaba.

Podaje się go drogą doustną w dawkach 25 mg wieczorem w przypadkach lekkich, 50 do 100 mg w przypadkach cięższych.

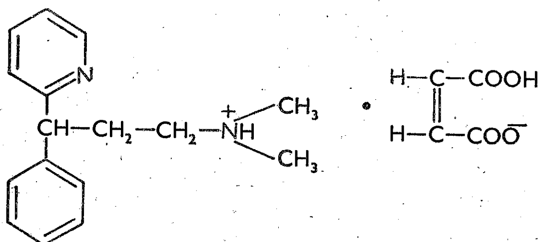
Zastąpienie grupy metylowej w chlorocyklizynie grupą 2-hydroksyetoksyetylową prowadzi do otrzymania związku o właściwościach uspokajających, do a t a r a k s u, stosowanego w psychoterapii.

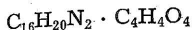
3. POCHODNE AMINOPROPANU

Do stosowanych w lecznictwie przedstawicieli tej grupy należą:

PHENIRAMIN

Inhiston. Phenitamine. Prophenpyridamine. Trimeton. Maleinian 3-fenylo-3--(2-pirydylo)-N,N-dwumetylopropyloaminy.

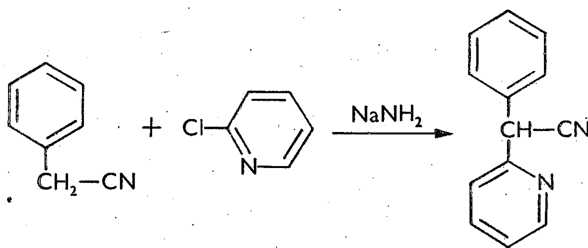




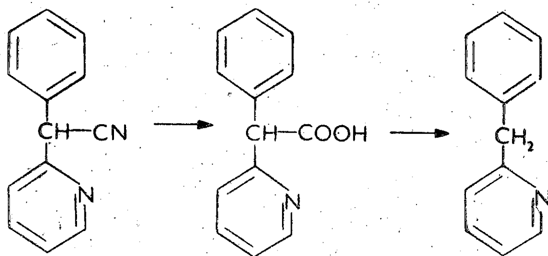
$C_{16}H_{20}N_2 \cdot C_4H_4O_4$

Biały, krystaliczny proszek o słabym zapachu. Rozpuszcza się w 5 częściach wody, łatwo rozpuszcza się w alkoholu, słabo w eterze i benzenie. 1% wodny roztwór jest kwaśny, wykazuje pH w granicach od 4,5 do 5,5. Temp. topn. 107—108°.

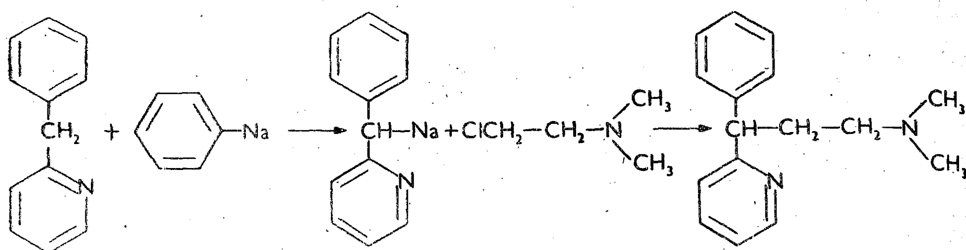
Związek wprowadzony w r. 1947. Otrzymuje się go z cyjanku benzylu, który działaniem 2-bromopirydyny w obecności amidku sodowego (reakcja Panizzona) przeprowadza się w fenylo-2-pirydyloacetonitryl:



Uzyskany tą drogą nitryl przekształca się w 2-benzylopiperydynę przez zmydlanie, a następnie przez dekarboksylację, względnie za pomocą niektórych silnie alkalicznych związków, jak np. amidku sodowego:



Otrzymana 2-benzylopirydyna pod działaniem 2-dwumetyloaminochloroetylu w obecności fenylku sodowego, przekształca się w feniraminę:



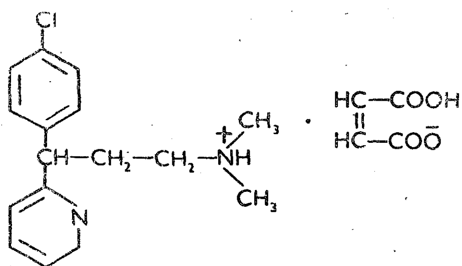
Lek przeciwhistaminowy typu spazmolitycznego, o słabym działaniu miejscowo znieczulającym. W dawkach małych nie wykazuje działania uspokajającego. Daje on dobre wyniki w różnych schorzeniach alergicznych, nie wywierając istotnego działania na ciśnienie krwi.

Podaje się go doustnie w dawkach 25 do 100 mg dwa razy dziennie.

Trimeton — zasada połączona z kwasem p-aminosalicylowym, stanowi preparat znany pod nazwą A v i l.

CHLORPHENIRAMIN

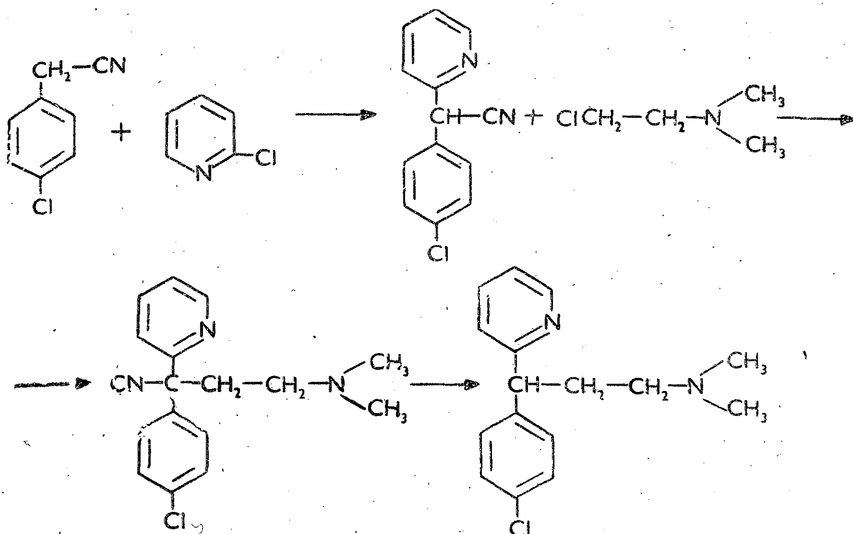
Chlorprophenpyridamin. Chlor-Trimeton. Maleinian 3-(p-chlorofenylo)-3-(2-pirydylo)-1-dwumetyloaminopropanu.




$C_{16}H_{19}N_2Cl \cdot C_4H_4O_4$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie (1 : 4) i alkoholu (1 : 10). 1% wodny roztwór jest kwaśny i ma pH od 4,0 do 5,0. Rozpuszcza się w 10 częściach chloroformu. Trudno rozpuszcza się w eterze i benzenie. Temp. topn. 132,5—135°.

Związek ten otrzymano w r. 1947, a jego właściwości farmakodynamiczne poznano w r. 1950. Otrzymuje się go w sposób podobny do syntezy feniraminy. Wychodzi się tu z p-chlorofenyloacetylonitrylu, który działaniem 2-chloropirydyny przeprowadza się w 4-chlorofenylo-2-pirydyloacetonitryl, a następnie alkiluje chlorkiem 2-dwumetyloaminoetylowym. Po zmydleniu i dekarboksylacji otrzymuje się chlorofeniraminę:

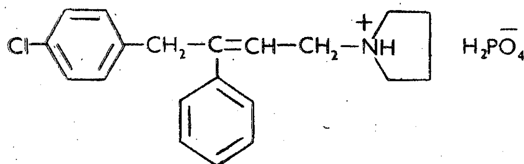


Środek silniejszy od feniraminy. Ma on słabą toksyczność i wywiera dobry efekt terapeutyczny. Lek ten nie ma jednak specjalnej przewagi nad innymi pochodnymi. Ma on działanie przeciwastmatyczne, słabe działanie miejscowo znieczulające, a podany w małych dawkach nie wykazuje działania uspokajającego.

Podaje się go doustnie w dawkach 2 do 4 mg trzy razy dziennie. Dla przedłużenia działania podaje się go w specjalnych tabletkach (dubletkach) zawierających ogółem 8 mg substancji podzielonej na dwie dawki: jedna w zewnętrznej otoczce, druga w środku tabletki. Lek ten podaje się również pozajelitowo: dożylnie, domięśniowo lub podskórnie. W takich przypadkach dawka przeciętna wynosi od 5 do 20 mg.

PYRONIL

Pyrrobutamin. Fosforan 1-(4-[p-chlorofenylo]-3-fenylo-2-butenylo)-pirolidyny.



$C_{20}H_{22}NCl \cdot H_3PO_4$

Czynny lek przeciwhistaminowy o słabym działaniu uspokajającym i nieznacznym działaniu ubocznym.

Podaje się go doustnie w przeciętnej dawce 15 mg 3—4 razy dziennie.

4. POCHODNE FENOTIAZYNY

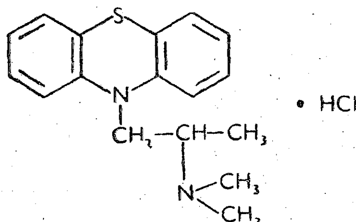
Osobną grupę leków przeciwhistaminowych stanowią pochodne fenotiazyny. Sama fenotiazyna ma właściwości przeciwrobacze i stosowana jest jako lek przeciwko owsikom. Alkilowane pochodne fenotiazyny mają

właściwości przeciwhistaminowe i są szeroko stosowane w wielu przypadkach. Pierwsze związki tego szeregu otrzymane zostały i wprowadzone do lecznictwa we Francji w r. 1944. Miały one początkowo służyć do wzmacniania narkozy i wywołania sztucznego snu zimowego — hibernacji. Obecnie, na skutek częściowego poznania mechanizmu działania tych leków, znalazły one znacznie szersze zastosowanie.

Pierwszym preparatem tego szeregu jest:

FENERGAN — *PHENERGAN*

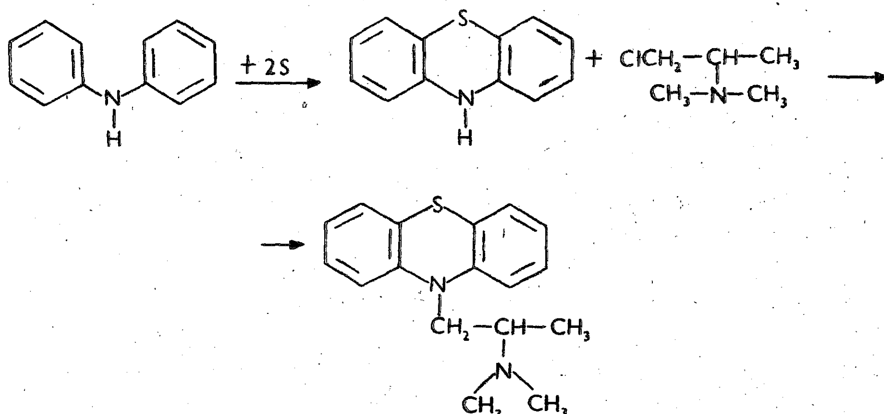
Atosil. Fargan. Prometazyna. Thiergan. Chlorowodorek N-(2-dwumetyloamino-n-propylo)-fenotiazyny.



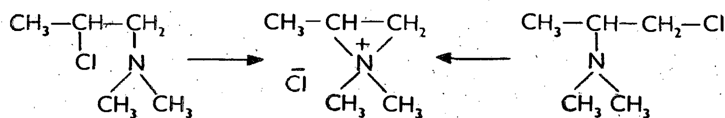
$C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie (w 0,6 cz.), rozpuszcza się w 9 częściach alkoholu 95°, w 2 częściach chloroformu. Słabo rozpuszcza się w acetonie, nie rozpuszcza się w eterze. 10% wodny roztwór wykazuje pH w granicach 4,5 do 5,5. Temp. topn. 221—225°.

Fenergan otrzymany został w r. 1944 we Francji. Obecnie syntetyzuje się go wychodząc z dwufenyloaminy, która ogrzewana z siarką w obecności chlorku glinowego przekształca się w fenotiazynę. Pod działaniem zasad, jak w konkretnym przypadku 1-chloro-2-dwumetyloaminopropanu względnie 2-chloro-1-dwumetyloaminopropanu, fenotiazyna przechodzi w fenergan:



W reakcji tej powstają dwie pochodne: 2-dwumetyloaminopropylowa oraz 1-metylo-2-dwumetyloaminoetylowa. Reakcja przebiega niezależnie od użytego do alkilowania związku, ponieważ oba te produkty tworzą najpierw związek przejściowy trójmetyloetylenoiminę, która reaguje z fenotiazyną:

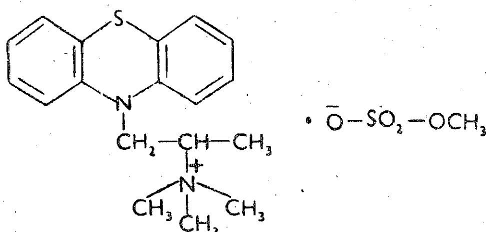


Jest to lek przeciwhistaminowy, zobojętniający 1500 śmiertelnych dawek histaminy. Ma on silne właściwości miejscowo znieczulające. Uszczelnia kapilary, działa uspokajająco i hipnotycznie. Stosowany jest w dermatologii, przy astmie, w parkinsonizmie, w neurologii i psychiatrii. W chirurgii bywa stosowany do przygotowania narkozy.

Metanosulfonowa pochodna fenerganu znalazła również zastosowanie w lecznictwie. Jest to:

MULTERGAN

Padisal. Thiazinamin.




$C_{17}H_{20}N_2S \cdot C_2H_6O_4S$

Biały, krystaliczny proszek zabarwiający się na świetle, bez zapachu. Rozpuszcza się w 10 częściach wody. Znacznie łatwiej rozpuszcza się w wodzie gorącej.

Otrzymuje się go przez kondensację fenerganu z jedną cząsteczką siarczanu dwumetylowego.

Lek przeciwhistaminowy o słabym działaniu miejscowo znieczulającym. Ma on właściwości antycholinergiczne i z tego względu może być stosowany w leczeniu astmy. Stosuje się go również w zaburzeniach neurowegetatywnych.

Podaje się go drogą doustną w dawce 0,6 do 1,2 g dziennie. Jest on na ogół dobrze tolerowany, lecz może wywołać zawroty głowy, senność.

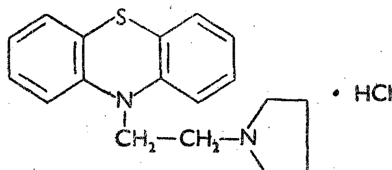
Znaczenie grup metylowych przy atomie azotu wynika z tego, że zastąpienie ich grupami etylowymi daje preparat stosowany w lecznictwie

pod nazwą **P a r s i d o l**, nie mający już działania przeciwhistaminowego, mający jednak zastosowanie jako lek parasympatykolityczny i w parkinsonizmie.

Do dalszych pochodnych tej grupy należą:

PYRATHIAZINE

Parrolazote. Chlorowodorek 10-[2-(1-pirolidylo)-etylo]-fenotiazyny.



$C_{18}H_{20}N_2S \cdot HCl$

Biały lub szarobiały proszek bez zapachu, ciemniejący na świetle. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, w 8 częściach alkoholu i w 2 częściach chloroformu. Praktycznie nie rozpuszcza się w eterze i benzenie. Wodne roztwory piratiazyny są obojętne wobec lakmusu.

Lek przeciwhistaminowy o działaniu i zastosowaniu podobnym do innych leków tej grupy. Podaje się go drogą doustną w dawkach 25 do 50 mg 3—4 razy dziennie, najlepiej po jedzeniu.

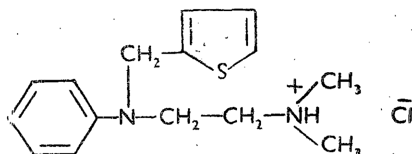
5. DZIENNE LEKI PRZECIWHISTAMINOWE

Wszystkie omówione dotychczas leki przeciwhistaminowe wywierają równocześnie działanie uspokajające i hipnotyczne. A więc podawanie ich wywołuje również senność, odurzenie, zaburzenia koncentracji. To uboczne działanie leków przeciwhistaminowych nie zawsze jest pożądane, ponieważ czyni pacjenta niezdolnym do pracy.

Badania prowadzone w kierunku usunięcia właściwości nasennych i uspokajających doprowadziły do syntezy tak zwanych dziennych leków przeciwhistaminowych, mających obok swego właściwego działania jeszcze właściwości pobudzające. Przykładem takich leków są:

METHAPHENILENE

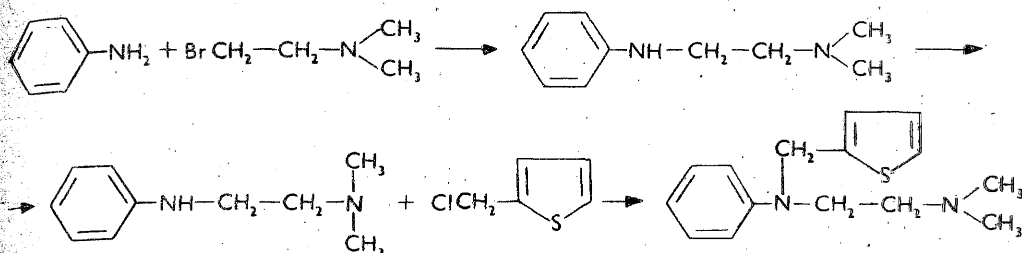
Diatrin. Enstamine. Nilistin. Nilhistin. Chlorowodorek N,N-dwumetylo-N'-fenylo-N'-(2-tenylo)-etylenodwuaminy.



$C_{15}H_{20}N_2S \cdot HCl$

Biały lub bladożółty krystaliczny proszek o słabym charakterystycznym zapachu. Rozpuszcza się w wodzie, słabo rozpuszcza się w alkoholu i chloroformie. Prawie nie rozpuszcza się w eterze. 2% wodny roztwór ma odczyn słabo kwaśny o pH w granicach od 4,8 do 5,6. Temp. topn. 184—185°. W temperaturze pokojowej jest trwały, lecz ulega działaniu światła.

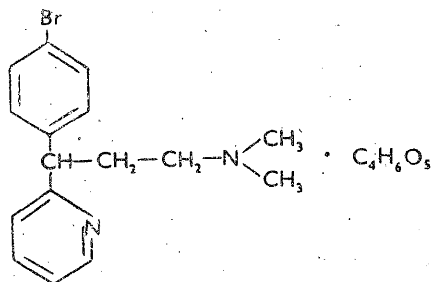
Otrzymuje się go z aniliny, którą działaniem 1-bromo-2-dwumetyloaminoetanolu przeprowadza się w N-fenylo-N',N'-dwumetyloetylenodwuaminę, którą przekształca się następnie w chlorowodorek dla uniknięcia tworzenia się czwartorzędowego związku amoniowego. Powstały chlorowodorek kondensuje się następnie z chlorkiem 2-tenylowym:



Lek przeciwhistaminowy o łagodnym i krótkim działaniu. Podaje się go doustnie w dawkach 50 mg 4 razy dziennie, najlepiej po jedzeniu.

BROMOTRIMETON

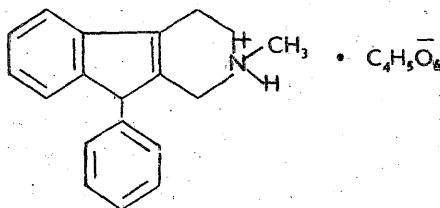
Ilvin. Jabłczan 3-(p-bromofenylo)-(-3-)-(2-pirydylo)-1-dwumetyloaminopropan.



$C_{16}H_{19}N_2Br \cdot C_4H_6O_5$

Lek o właściwościach silnie analgetycznych, nie mający działania uspokajającego ani hipnotycznego. Jest dobrze znoszony. Podaje się go doustnie w postaci pastylek (dubletów), zawierających 9 mg w zewnętrznej warstwie i 7 mg w warstwie środkowej. Dawka przy doustnym podaniu wynosi 1 pastylkę 2 lub 3 razy dziennie. Podaje się go również w postaci zastrzyków domięśniowych lub dożylnych (wstrzykiwać wolno).

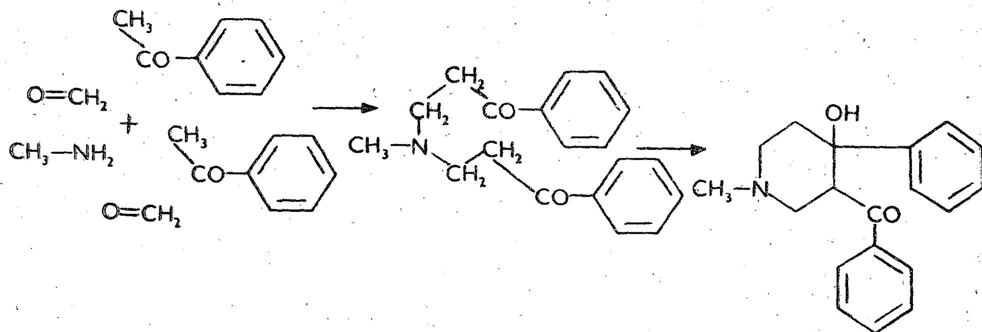
Thephorin. Winian 2-metylo-9-fenylo-1,3,4,9-czterohydro-2-azafluoren.



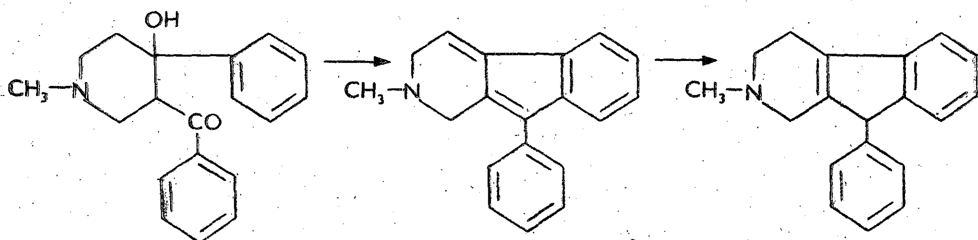

$C_{19}H_{21}N_2Cl \cdot C_4H_5O_6$

Biały lub prawie biały objętościowy proszek o bardzo słabym zapachu i gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 70 częściach wody, w 300 częściach alkoholu (95°), prawie nie rozpuszcza się w chloroformie i w eterze. Wodne roztwory są kwaśne wobec lakmusu. Temp. topn. 161°. Z kwasem siarkowym daje pomarańczowobrunatne zabarwienie, znikające po ostrożnym rozcieńczeniu wodą.

Związek ten zsyntetyzowano w r. 1946. Otrzymuje się go z acetofenonu, który pod działaniem formaldehydu i metyloaminy (reakcja Mannicha) przeprowadza się w bis-(2-benzoiloetylo)-metyloaminę, która w środowisku alkalicznym ulega cyklizacji do 1-metylo-3-benzoilo-4-hydroksy-4-fenylopiperydyny:



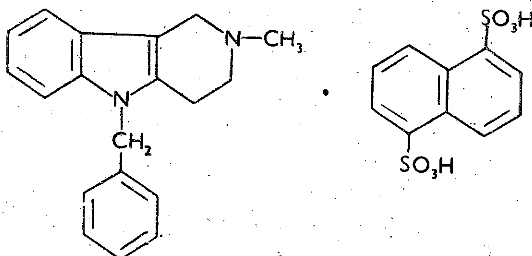
Powstała pochodna, ogrzewana z kwasami mineralnymi, ulega dalszej cyklizacji, dając 2-metylo-9-fenylo-1,3-dwuhydro-1-pirydinden, który redukowany w obecności niklu Raneya przechodzi w teforynę:



Lek przeciwhistaminowy o właściwościach miejscowo znieczulających, pozbawiony działania uspokajającego. Może spowodować pobudzenie z bezsennością i nudnościami. Bywa stosowany przy *asthma bronchiale*. Podaje się go doustnie w dawce 25 mg 4 razy dziennie.

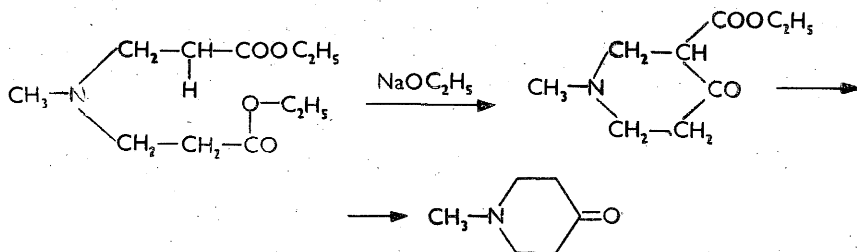
OMERIL

Indical. 3-N-Metylo-9-benzylo-czterohydro-γ-karbolina, jako sól kwasu naftaleno-1,5-dwusulfonowego.

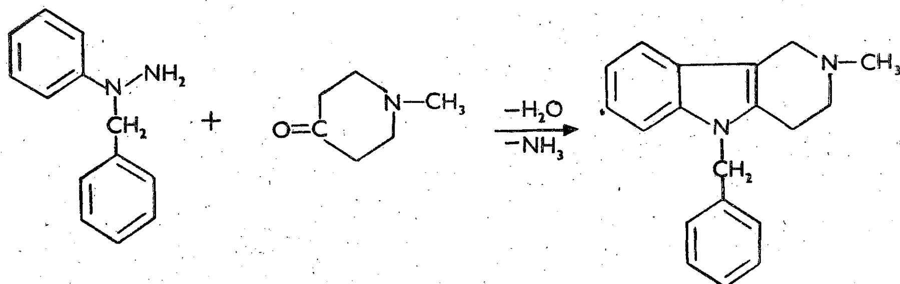



$C_{19}H_{20}N_2 \cdot C_{10}H_8O_6S_2$

Otrzymuje się go z estru etylowego kwasu metyloaminodwupropionowego, który poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji estrowej według Dieckmanna. Otrzymana pochodna po zmydleniu i dekarboksylacji przekształca się w N-metylopiperydon:



Powstały w tej reakcji związek poddaje się następnie działaniu 1-fenylo-1-benzylohydrazyny metodą Fischera:



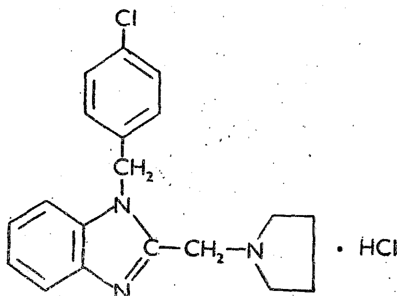
Lek przeciwhistaminowy o słabych właściwościach miejscowo znieczulających, pozbawiony działania uspokajającego. Ma zastosowanie przy

katarze siennym, pokrzywce, *pruritus*, przeciwko ukłuciom owadów, przy egzemach. Stosowany jest przy *asthma bronchiale*. Podaje się go drogą doustną w dawkach 0,05 do 0,15 g u dzieci i 0,01 do 0,3 g u dorosłych. Podaje się go najlepiej zaraz po jedzeniu, nie należy go podawać na czczo.

Omeril w mieszaninie z salicylamidem, fenacetyną i kofeiną stanowi preparat Refagan, stosowany przy infekcjach grypowych itp.

ALLERCUR

Clemizole. Chlorowodorek 1-p-chlorobenzylo-2-pirolidylometylobenzimidazolu.



$C_{19}H_{20}N_3Cl \cdot HCl$

Lek przeciwhistaminowy, nie działający uspokajająco. Podaje się go doustnie początkowo w dawce 30 do 40 mg dziennie, następnie dawkę podnosi się do 120 mg dziennie. Podaje się go również w postaci zastrzyków dożylnych w dawce 10 do 30 mg dziennie.

XVI. LEKI DZIAŁAJĄCE NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

Zależnie od wywołanego efektu leki działające na ośrodkowy układ nerwowy dzielimy na dwie grupy:

1. Obniżające pobudliwość ośrodkowego układu nerwowego.
2. Pobudzające ośrodkowy układ nerwowy.

A. LEKI OBNIŻAJĄCE POBUDLIWOŚĆ OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Leki grupy pierwszej — narkotyki — obniżające pobudliwość ośrodkowego układu nerwowego do tego stopnia, że przestaje on oddziaływać na bodźce zewnętrzne. Leki te mogą również znosić odruchy. Wprowadzone

do ustroju narkotyki działają w różny sposób i z tego względu dzielimy je na:

1. Narkotyki właściwe — anestetyki ogólne.
2. Leki nasenne.
3. Leki przeciwdrgawkowe.
4. Leki uspokajające.
5. Leki przeciwbólowe.

1. NARKOTYKI WŁAŚCIWE

Narkotyki (od greckiego *narke* = odurzenie), albo środki ogólnie znieczulające — *anaesthetica* (greckie *an* — zaprzeczenie, *aesthesia* — czucie) — są to leki, które wprowadzone do ustroju wywołują odwracalne porażenie procesów biochemicznych, przebiegających w komórce, a tym samym odwracalne obniżenie jej funkcji życiowych. Stosowane są one do wywołania narkozy, to jest do przejściowego zniesienia świadomości i zdolności wykonywania ruchów, a więc przygotowanie chorego do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Narkotyki wprowadzone do ustroju atakują najpierw mózg, następnie rdzeń kręgowy i wreszcie rdzeń przedłużony. Stąd każda narkoza charakteryzuje się następującymi okresami, odpowiadającymi kolejnemu wyłączaniu pewnych ośrodków:

1) S t a d i u m p o b u d z e n i a — e k s c y t a c j i, charakteryzujące się gwałtownymi ruchami narkotyzowanego z równoczesnym zamroczeniem świadomości (mówienie od rzeczy, bezpodstawny śmiech). W stadium tym znikają czucie bólu i ruchy dowolne, pozostają natomiast odruchy.

2) S t a d i u m t o l e r a n c j i. Znikają wtedy wszystkie odruchy rdzeniowe oraz napięcie mięśni. Uśpiony nie stawia już żadnego oporu podczas zabiegów operacyjnych. W tym stadium porażone są mózg i rdzeń kręgowy.

Dalsze kontynuowanie narkozy powoduje zaatakowanie rdzenia przedłużonego, a to może doprowadzić do śmierci.

Wartość narkotyku zależy więc od tego, czy działanie na poszczególne odcinki ośrodkowego układu nerwowego jest dobrze odgraniczone. Chodzi tu zwłaszcza o to, by była dostatecznie duża rozpiętość między dawką potrzebną do porażenia mózgu i rdzenia kręgowego, a dawką, która może stanowić niebezpieczeństwo dla życia chorego ze względu na porażenie rdzenia przedłużonego, w którym mieszczą się ważne dla życia ośrodki nerwowe. Różnica między tymi dawkami nazywa się w lecznictwie rozpiętością narkotyczną.

Narkotyki mogą być wprowadzone do ustroju różnymi drogami:

1. Przez płuca. Są to narkotyki wziewne lub inhalacyjne.
2. Bezpośrednio do krwi w postaci zastrzyków.
3. Przez przewód pokarmowy:
   a) doustnie — *per os*,
   b) doodbytniczo — *per rectum*.

Pod względem chemicznym narkotyki należą do kilku grup. Działanie narkotyczne wykazują zarówno ciała proste, jak i związki o skomplikowanej budowie i przynależne do różnych grup chemicznych. Stąd wniosek, że warunkiem działania tych leków jest nie tyle budowa chemiczna lub obecność tych czy innych grup chemicznych w cząsteczce, co pewne właściwości fizyczne rozpatrywanych substancji.

Wprowadzenie pewnych atomów lub grup atomowych do cząsteczki powoduje zmianę właściwości fizycznych, np. u chlorowcopochodnych węglowodorów korzystne dla wywołania narkozy. Wspólną właściwością fizyko-chemiczną narkotyków jest ich dobra rozpuszczalność w tłuszczach i w lipoidach, słabsza w wodzie.

Według badań Overtona (1889) i Meyera (1901) narkotyczne działanie w szeregu rozpatrywanych substancji wzrasta w tym samym stosunku, w jakim zwiększa się iloraz rozpuszczalności w lipoidach do rozpuszczalności w wodzie. Miarodajny więc jest tu stosunek tych rozpuszczalności do siebie, a nie absolutna rozpuszczalność każdego z tych środków w lipoidach lub w wodzie. Ten stosunek rozpuszczalności w lipoidach do rozpuszczalności w wodzie nosi nazwę współczynnika podziału. Jeżeli dla jakiegoś ciała znaleźliśmy rozpuszczalność w wodzie t, a po wykłóceniu tego wodnego roztworu z oliwą przejdzie do niej t_1 narkotyku, wówczas w wodzie pozostanie $t—t_1$. Współczynnik podziału wyrazi się wtedy stosunkiem:

$$\frac{t_1}{t - t_1}$$

Teoria lipoidalna Meyera i Overtona tłumaczy poglądowo, dlaczego narkotyki gromadzą się przede wszystkim w ośrodkowym układzie nerwowym, bogatym w lipoidy. Nie tłumaczy natomiast właściwej istoty narkozy, czyli wpływu narkotyku na komórkę.

Już Overton rozszerzył teorię lipoidalną przyjmując, że narkotyki działają w komórkach na warstwy graniczne szczególnie bogate w tłuszcz, a zmieniając je fizycznie wpływają na ich przepuszczalność.

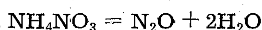
Do narkotyków stosowanych w lecznictwie należą — ze związków nieorganicznych:

PODTLENEK AZOTU — *NITROGENIUM OXYDULATUM*

Gaz rozweselający. *Nitrogenii monoxidum. Oxydum nitrosum.* N_2O.

Bezbarwny gaz o charakterystycznym zapachu i słabym słodkawym smaku. Rozpuszcza się łatwo w wodzie zimnej. Właściwościami chemicznymi przypomina tlen: jest środkiem utleniającym. W gazie tym spalanie odbywa się jak w tlenie. Nie nadaje się on jednak do oddychania.

Otrzymuje się go przez rozkład azotanu amonowego:



$$NH_4NO_3 = N_2O + 2H_2O$$

Reakcja ta przebiega w temp. 230—240°. Temperatury tej nie należy przekraczać, ponieważ może nastąpić wybuch.

Pod względem fizjologicznym podtlenek azotu należy do narkotyków wziewnych. Jego działanie stwierdził na samym sobie Davy w r. 1799. Do narkozy użył go po raz pierwszy lekarz dentysta Wells w r. 1844. Jest to pierwszy narkotyk zastosowany w praktyce chirurgicznej (eter w r. 1846, chloroform — w r. 1847).

Na ośrodkowy układ nerwowy podtlenek azotu wywiera działanie narkotyczne. Nie drażni błon śluzowych dróg oddechowych, nie wywiera szkodliwego działania na układ krążenia. Jedynym niebezpieczeństwem narkozy podtlenkiem azotu jest asfiksja — duszenie się; można tego uniknąć podając równocześnie tlen. Mieszaniny takie muszą jednak być podawane pod ciśnieniem, ponieważ ciśnienie parcjalne podtlenku azotu w mieszaninie składającej się z 80% podtlenku i 20% tlenu pod normalnym ciśnieniem (760 mm Hg) wynosi $\frac{760 \cdot 80}{100} = 608$ mm Hg i nie wystarcza do odpowiedniego wysycenia krwi. Ta sama mieszanina podana pod ciśnieniem 1,3 atm (988 mm Hg) wykazuje ciśnienie parcjalne dla podtlenku: $\frac{988 \cdot 80}{100} = 790{,}4$ mm Hg i jest wystarczające do wywołania narkozy. Czysty podtlenek azotu daje całkowitą narkozę, która jednak może być prowadzona nie dłużej niż 1 do 2 minut ze względu na brak tlenu i duszenie się pacjenta.

HEL

Gaz bezbarwny, drugi po wodorze najlżejszy pierwiastek, występuje razem z argonem, kryptonem i ksenonem w powietrzu i stanowi 1% atmosfery. Usunięcie tych gazów z atmosfery nie jest szkodliwe dla zwierząt. Hel wprowadzony został do lecznictwa przez Baracha w r. 1934. Jest on całkowicie nieczynny, lecz w narkozie używa się go jako środka rozcieńczającego. Mieszanina 1 objętości helu i 2 objętości powietrza ma mniejszą lepkość od powietrza, a wdychanie takiej mieszaniny wymaga mniejszego wysiłku. Mieszanina 21% objętościowych tlenu i 79% objętościowych helu jest stosowana w leczeniu długotrwałych ataków astmy, odpornych na inne leczenie. Stosowana jest ona również w leczeniu odmy oraz skurczu przełyku.

Ze związków organicznych właściwości narkotyczne występują u węglowodorów.

a. Węglowodory

Wszystkie węglowodory nasycone mają tę wspólną właściwość, że w ustroju nie ulegają zmianom, albo ulegają zmianom tylko bardzo nieznacznym. Właściwości farmakodynamiczne tych związków polegają więc

głównie na działaniu czysto fizycznym. Cząsteczki ich gromadząc się na powierzchni komórek i w lipoidach, powodują zmiany właściwości fizycznych komórki i jej otoczenia, przez co naruszają prawidłowe czynności narządów.

Pierwsze człony szeregu alifatycznego wskutek lotności i pewnej rozpuszczalności w wodzie, zostają resorbowane w czasie wdechu i po przejściu do układu nerwowego działają jako narkotyki. Właściwości narkotyczne w szeregu alifatycznym potęgują się w miarę wzrostu ciężaru cząsteczkowego, osiągając maksimum aktywności przy heptanie C_7H_{16}. Dalsze wydłużanie łańcucha węglowego powoduje zmniejszenie się lotności i rozpuszczalności, w następstwie czego właściwości narkotyczne słabną i są prawie równe zeru u wazelin i parafin.

Obok działania narkotycznego węglowodory wykazują jeszcze właściwości drażniące w miejscu zastosowania: drażnią one zakończenia nerwów skóry i błon śluzowych.

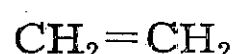
Toksyczność węglowodorów nasyconych wzrasta również proporcjonalnie do wielkości cząsteczki. Stwierdzono, że ten sam efekt toksyczny wywołują:

0,377 g pentanu	0,064 g heptanu
0,147 g heksanu	0,037 g oktanu

Węglowodory nasycone nie znalazły zastosowania w lecznictwie jako anestetyki. Węglowodory nienasycone mają właściwości narkotyczne i mogą być stosowane jako środki znieczulające. Podwójne lub potrójne wiązanie w cząsteczce węglowodoru wpływa więc na wzmocnienie działania znieczulającego, narkotycznego na układ nerwowy.

Z szeregu węglowodorów nienasyconych w lecznictwie stosujemy następujące:

ETYLEN — *AETHYLENUM*



$$CH_2=CH_2$$

Bezbarwny gaz, nieco lżejszy od powietrza, ma słaby słodkawy zapach i smak. 1 litr etylenu w normalnych warunkach waży 1,260 g. Rozpuszcza się w 4 częściach objętościowych wody przy 0°, w około 9 częściach przy 25°.

Otrzymuje się go z rozkładu węglowodorów ropy naftowej.

Gaz ten ma właściwości przyspieszania dojrzewania owoców. Owoce umieszczone w atmosferze, zawierającej 0,1% etylenu, dojrzewają sztucznie i zachowują swoją świeżość.

Właściwości narkotyczne etylenu znane są od r. 1865. Do lecznictwa wprowadzono go w r. 1923 (Luckhardt i Lewis). Zastosowanie tego narkotyku ogranicza jego nadzwyczajna łatwość zapalania się.

ACETYLEN

Narcylen. Etyn. CH ≡ CH.

Bezbarwny gaz prawie bez zapachu (przykry zapach pochodzi od zanieczyszczeń).

Otrzymuje się go z węgliku wapnia działaniem wody:



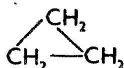
$$CaC_2 + 2H_2O = CH \equiv CH + Ca(OH)_2$$

Anestetyk ogólny o działaniu podobnym do etylenu, stosowany bywa zwłaszcza w ginekologii. Ma on jednak nieprzyjemny zapach pochodzący od zanieczyszczeń oraz jest łatwopalny, co stwarza niebezpieczeństwo eksplozji przy jego stosowaniu. Z tego powodu jest on stosowany rzadko.

Do tej grupy anestetyków można zaliczyć pochodne hydroaromatyczne. Przedstawicielem tej serii jest:

CYKLOPROPAN — *CYCLOPROPANUM*

Trójmetylen.



C_3H_6

Bezbarwny gaz, łatwo ulegający skropleniu. Zapach raczej przyjemny, przypominający eter i chloroform. Rozpuszcza się w 2,7 objętościach wody. Bardzo łatwo rozpuszcza się w alkoholu etylowym.

Związek ten otrzymany został w r. 1882 przez Freuda, a zastosowany został w lecznictwie jako narkotyk w roku 1934.

Otrzymuje się go działaniem pyłu cynkowego na 1,3-dwubromopropan w roztworze alkoholowym:



Jest to najsilniejszy z gazowych anestetyków ogólnych. Do jego zalet należy to, że nie jest on drażniący, bardzo łatwo ulega resorpcji, wskutek tego wywołuje szybko narkozę. Wydalany jest również szybko. Podaje się go w mieszaninie z tlenem.

b. Chlorowcowęglowodory

Wprowadzenie chlorowca do cząsteczki parafin powoduje podniesienie się właściwości narkotycznych, jednakże równocześnie wzrasta i toksyczność związku. Chlorowcowęglowodory działają szkodliwie na serce i na ośrodki naczyniowe.

Wszystkie chlorowcopochodne pierwszych członów węglowodorów nasyconych wykazują selektywne działanie na centralny układ nerwowy i są środkami ogólnie znieczulającymi typu inhalacyjnego — wziewnego. Maksimum aktywności występuje u pochodnych o jednym lub dwóch atomach węgla. W miarę wzrostu liczby atomów węgla w cząsteczce aktywność fizjologiczna związku maleje.

Wprowadzenie do cząsteczki badanego węglowodoru parzystej liczby atomów chlorowca powoduje osłabienie czynności fizjologicznej w przypadku symetrycznego ich ułożenia się. Tak więc chlorek etylenu $CH_2Cl—CH_2Cl$ jest słabszym narkotykiem aniżeli asymetryczny dwuchloroetan $CH_3—CHCl_2$. W przypadku ułożenia się asymetrycznego właściwości narkotyczne stają się wyraźniejsze.

Chlorowanie metanu prowadzi do powstania czterech pochodnych: chlorku metylu CH_3Cl (ciało gazowe), chlorku metylenu CH_2Cl_2, chloroformu $CHCl_3$ i czterochlorku węgla CCl_4 (ciała ciekłe).

Z pochodnych tych, jako narkotyk zastosowanie znalazł:

CHLOROFORM — *CHLOROFORMIUM*

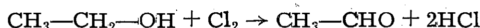
Trichlormethanum. Trójchlorometan. $CHCl_3$. (FP III).

Bezbarwna, przezroczysta, lotna, ciężka niepalna ciecz o swoistym zapachu i słodkawym, palącym smaku. Rozpuszcza się w 200 częściach wody, w spirytusie 95° i eterze. Pod wpływem powietrza, światła i wilgoci łatwo ulega rozkładowi. Temp. wrzenia 60 do 62°.

Chloroform został wykryty w r. 1831 przez aptekarza Soubeyrana i równocześnie w tym samym roku przez Liebiga. Działanie ogólnie znieczulające — narkotyczne (anestetyczne) chloroformu zaobserwował Simpson w r. 1847.

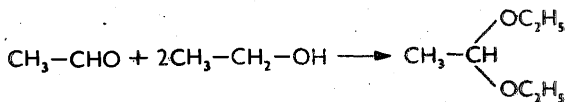
Otrzymuje się go kilkoma metodami:

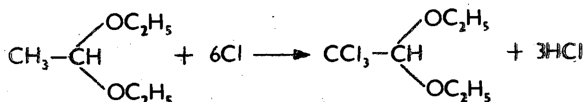
1. Z alkoholu etylowego przez chlorowanie podchlorynem wapniowym lub bezpośrednio chlorem w obecności jodu lub chlorku żelazowego jako katalizatora. Alkohol początkowo zostaje przekształcony w aldehyd octowy (etanal, acetaldehyd):



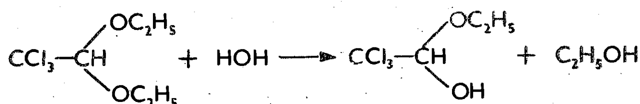
$$CH_3—CH_2—OH + Cl_2 \rightarrow CH_3—CHO + 2HCl$$

Można by przyjąć, że powstały w ten sposób aldehyd ulega bezpośredniemu chlorowaniu i daje chloral: $CCl_3—CHO$. Proces ten jednak w rzeczywistości jest bardziej zawiły, ponieważ w wyniku działania chloru na acetaldehyd powstaje chlorek acetylu $CH_3—COCl$, a nie chloral. W istocie, powstały aldehyd znajdując się w obecności alkoholu jeszcze nie przekształconego, ulega kondensacji i daje acetal etylowy, który w obecności nadmiaru chloru przechodzi w trójchloroacetal:

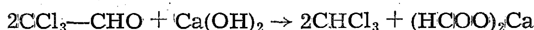




Trójchloroacetal w obecności wody i chlorowodoru daje przez uwodnienie alkoholan chloralu, który pod działaniem kwasu siarkowego przekształca się w końcu w bezwodny chloral:

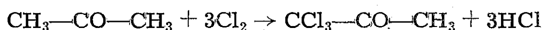


Pod działaniem wapna gaszonego chloral rozszczepia się, dając chloroform i mrówczan wapniowy:



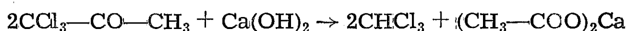
$$2CCl_3—CHO + Ca(OH)_2 \rightarrow 2CHCl_3 + (HCOO)_2Ca$$

2. Chloroform otrzymuje się również z acetonu (propanonu) działaniem podchlorynu wapniowego lub chloru:



$$CH_3—CO—CH_3 + 3Cl_2 \rightarrow CCl_3—CO—CH_3 + 3HCl$$

W tym przypadku powstaje trójchloroaceton, który pod działaniem wodorotlenku wapniowego ulega rozkładowi do chloroformu:



$$2CCl_3—CO—CH_3 + Ca(OH)_2 \rightarrow 2CHCl_3 + (CH_3—COO)_2Ca$$

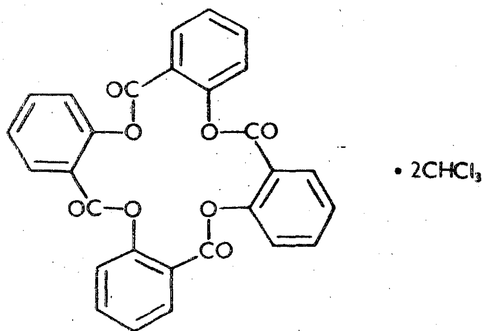
Metoda acetonowa jest wygodniejsza, ponieważ samo chlorowanie przebiega łatwiej i z większą wydajnością.

Chloroform może być otrzymany również przez redukcję czterochlorku węgla za pomocą wodoru i żelaza. W procesie tym powstaje czterochloroetylen jako produkt uboczny:



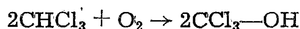
$$CCl_4 + H_2 \rightarrow CHCl_3 + HCl; \quad 2CCl_4 + 2Fe \rightarrow CCl_2 = CCl_2 + 2FeCl_2$$

Otrzymany w tych procesach chloroform jest zawsze zanieczyszczony. Oczyszcza się go stężonym kwasem siarkowym, a następnie destyluje, zbierając frakcję o temp. wrzenia **60** do **61°**. Zanieczyszczenia chloroformu można usunąć metodą Picteta przez wymrażanie. W temperaturze —70° krystalizuje czysty chloroform. Czysty preparat otrzymuje się według Anschütza przez łączenie chloroformu z czterosalicylidem:



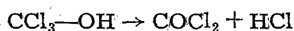
Krystaliczny ten związek przy podgrzaniu łatwo ulega rozkładowi, dając czysty chloroform i czterosalicylid.

W cząsteczce chloroformu atom węgla związany jest z trzema negatywnymi atomami chloru. Ponieważ wodór związany z takim atomem węgla łatwo ulega utlenieniu, przeto chloroform w obecności tlenu, światła i wilgoci przekształca się powoli w alkohol trójchlorometylowy:



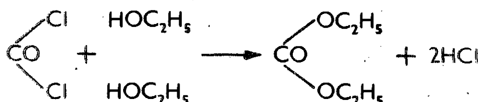
$$2CHCl_3 + O_2 \rightarrow 2CCl_3{-}OH$$

Powstały alkohol po odczepieniu cząsteczki HCl wytwarza fosgen:



$$CCl_3{-}OH \rightarrow COCl_2 + HCl$$

Fosgen, jako silna trucizna, jest niebezpiecznym zanieczyszczeniem. Powstawaniu fosgenu można zapobiec przez dodanie alkoholu etylowego; tworzy się wówczas nieszkodliwy węglan etylu:



Toteż do chloroformu *pro narcosi* zawsze dodaje się nieco alkoholu etylowego. Chloroform przeznaczony do narkozy podlega specjalnym przepisom i dlatego w szeregu farmakopei stanowi odrębny preparat:

CHLOROFORM DO NARKOZY — *CHLOROFORMIUM PRO NARCOSI* (FP III)

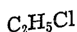
Chloroform do narkozy powinien być specjalnie oczyszczony. Przechowywać go należy w szczelnie zamkniętych naczyniach o małej pojemności (najwyżej 100 ml) w miejscu ciemnym i chłodnym. Należy go zawsze poddać badaniu na fosgen, który ze względu na swą toksyczność może spowodować niepożądane następstwa.

Chloroform znalazł zastosowanie głównie do narkozy w chirurgii. Znaczenie jego obecnie jednak zmalało, ponieważ osłabia on serce i ośrodek oddechowy. Stosuje się go do wewnątrz jako środek znieczulający prze-

ciwko boleściom żołądka, wymiotom oraz jako antyseptyk jamy ustnej w postaci wody chloroformowej — Aqua chloroformii (FP III).

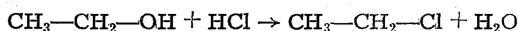
CHLOREK ETYLU — *AETHYLIUM CHLORATUM*

Aether chloratus. Aethyli chloridum. Aethylis chloridum. Chloratum aethylatum. Chloroetan. Kelen. (FP III).


C_2H_5Cl

Bezbarwna, przezroczysta, ruchliwa, bardzo lotna i łatwo zapalająca się ciecz o swoistym, przyjemnym, słodkawym zapachu. W temperaturze pokojowej jest bezbarwnym gazem. Rozpuszcza się w 50 częściach wody, w spirytusie i eterze. Temp. wrzenia 12 do 13°. Na powierzchni ciała paruje łatwo, pochłaniając znaczne ilości ciepła, tym samym wywołuje uczucie zimna i znieczulenie. Pali się płomieniem z charakterystyczną zieloną obwódką; reakcja ta służy do identyfikacji preparatu.

Chlorek etylu po raz pierwszy wypróbowany został w r. 1847 na zwierzętach, w r. 1848 zastosował go Heyfelder w chirurgii. Otrzymuje się go przepuszczając dobrze osuszony chlorowodór przez absolutny alkohol etylowy, zawierający środki odwadniające, jak stopiony chlorek cynkowy lub chlorek wapniowy:


$$CH_3—CH_2—OH + HCl \rightarrow CH_3—CH_2—Cl + H_2O$$

Podany drogą oddechową chlorek etylu wywołuje narkozę. Jest on jednak słabszym narkotykiem niż chloroform. Przedostaje się łatwo z płuc do krwi oraz tkanek i szybko zostaje wydalony. Jego działanie narkotyczne występuje zatem bardzo szybko po podaniu i równie szybko znika po zaprzestaniu podawania. W praktyce stosuje się go do krótkotrwałych zabiegów chirurgicznych.

Z chlorowcopochodnych węglowodorów nienasyconych w lecznictwie spotykamy:

TRÓJCHLOROETYLEN — *TRICHLORAETHYLENUM*

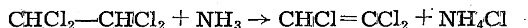
Chlorylen. Trilen. Trethylen.


$CHCl{=}CCl_2$

Narkotyk ten został po raz pierwszy zastosowany do narkozy w r. 1942. Jest to ciężka, bezbarwna ciecz o zapachu chloroformu, rozkładająca się na powietrzu i świetle. Dla zabezpieczenia przed tym rozkładem dodaje się 0,01% tymolu lub według Farmakopei USA węglanu amonowego w ilości nie więcej niż 20 mg na 100 ml.

Otrzymuje się go przez chlorowanie acetylenu. Reakcja łączenia się acetylenu z chlorem przebiega bardzo gwałtownie. Dla złagodzenia jej dodaje się chlorku, siarki lub pięciochlorku fosforu. Produktem tej re-

akcji jest mieszanina czterochloroetanu: $CHCl_2—CHCl_2$, dwuchloroetylenu: $CHCl=CHCl$ i trójchloroetylenu: $CHCl=CCl_2$. Trójchloroetylen oddziela się za pomocą frakcjonowanej destylacji. Można go otrzymać również przepuszczając strumień gazowego amoniaku przez ogrzany do 60—70° czterochloroetan:



$$CHCl_2—CHCl_2 + NH_3 \rightarrow CHCl=CCl_2 + NH_4Cl$$

Przemysłowo otrzymuje się go przepuszczając czterochloroetan nad pumeksem ogrzanym do 400—500°. W tych warunkach następuje odczepienie cząsteczki HCl i powstaje trójchloroetylen.

Jest to lek wywołujący znieczulenie, przy równoczesnym zachowaniu pełnej świadomości chorego. Poza tym ma on działanie przeciwbólowe — analgetyczne. Jest najmniej lotny z ciekłych narkotyków. Jego temperatura wrzenia: 86,7° (86 do 88°). Nie drażni on płuc ani śluzówek, nie obniża ciśnienia krwi. Nie zapala się w mieszaninie z powietrzem. Podaje się go w mieszaninie z tlenem.

Z narkotyków, zawierających fluor w cząsteczce w lecznictwie zastosowanie znalazł:

FLUOTHANE

Halothane. 2-Bromo-2-chloro-1,1,1-trójfluoroetan. $CF_3—CHClBr$

Bezbarwna, klarowna, ruchliwa ciecz o charakterystycznym zapachu, przypominającym chloroform. Niepalna i nie eksplodująca. Temp. wrzenia około 50°. Ulega rozkładowi na świetle i wilgoci. Stabilizuje się ją w 0,01% tymolu.

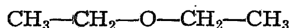
Anestetyk wziewny wprowadzony do lecznictwa w r. 1955. Wziewany nie powoduje podniecenia, zwalnia napięcie mięśni, nie wywołuje mdłości ani wymiotów. Dawkowanie z otwartej maski jest trudne i dlatego podaje się go w zamkniętym aparacie.

c. Etery

Do stosowanych w lecznictwie narkotyków z grupy eterów należą:

ETER — *AETHER*

Aether aethylicus. *Aether sulfuricus*. Eter etylowy. Eter siarczany. *Aether solvens*. (FP III).

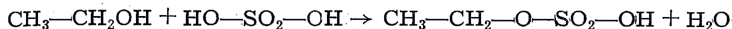


$$CH_3—CH_2—O—CH_2—CH_3$$

Bezbarwna, przezroczysta, ruchliwa ciecz o swoistym zapachu i piekąco-chłodzącym smaku. Łatwo lotny i bardzo łatwo zapalny. Rozpuszcza się w 15 częściach wody, miesza się ze spirytusem i chloroformem. Temp. wrzenia 34 do 36°.

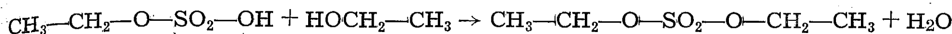
Nazwa eter siarczany nie oznacza obecności siarki w cząsteczce tego leku, lecz pochodzi od sposobu produkcji. Eter otrzymuje się działaniem kwasu siarkowego na alkohol etylowy. Proces przebiega w następujący sposób:

W pierwszej fazie powstaje kwas etylosiarkowy:



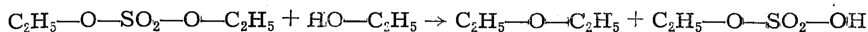
$$CH_3{-}CH_2OH + HO{-}SO_2{-}OH \rightarrow CH_3{-}CH_2{-}O{-}SO_2{-}OH + H_2O$$

Powstały kwas pod wpływem dalszej cząsteczki alkoholu przechodzi w siarczan etylowy:



$$CH_3{-}CH_2{-}O{-}SO_2{-}OH + HOCH_2{-}CH_3 \rightarrow CH_3{-}CH_2{-}O{-}SO_2{-}O{-}CH_2{-}CH_3 + H_2O$$

W obecności następnej cząsteczki alkoholu siarczan etylowy z kolei ulega rozkładowi: powstaje eter etylowy i odtwarza się kwas etylosiarkowy:



$$C_2H_5{-}O{-}SO_2{-}O{-}C_2H_5 + HO{-}C_2H_5 \rightarrow C_2H_5{-}O{-}C_2H_5 + C_2H_5{-}O{-}SO_2{-}OH$$

Proces ten należy prowadzić w temp. 120—130° (temperatura wrzenia alkoholu etylowego wynosi 78°). Podanej temperatury nie należy przekraczać, ponieważ wtedy powstają większe ilości etylenu, obniżając tym samym wydajność.

Eter został wykryty w r. 1540 przez Valeriusa Cordusa, docenta Materia Medica w Wittemberdze. Dopiero w 300 lat później w r. 1841 Jackson w Bostonie stwierdził właściwości znieczulające eteru dzięki przypadkowi: kiedy pewnego dnia przyszedł do laboratorium, znalazł na podłodze nieprzytomnego laboranta. Przyczyną zemdlenia był eter, który rozlał się na skutek pęknięcia balonu. Laborant usuwając pęknięty balon uległ narkotycznemu działaniu eteru.

W rok po tym wypadku C. W. Long użył po raz pierwszy eteru do wywołania narkozy; pierwszy natomiast, który zastosował go do operacji był dentysta Morton.

Środki narkotyczne wprowadzono do lecznictwa w następującej kolejności:

W roku 1844 lekarz dentysta Wells Horace wywołał pierwszą narkozę za pomocą podtlenku azotu.

W roku 1846 lekarz dentysta Morton wywołał pierwszą narkozę eterem.

W roku 1847 Simpson zastosował chloroform po raz pierwszy do narkozy.

Eter jest środkiem ogólnie znieczulającym. Niezależnie od miejsca wprowadzenia wydala się zawsze przez płuca w postaci niezmienionej. Pary eteru są cięższe od powietrza. Mieszanina par eteru z powietrzem jest wybuchowa. W obecności tlenu i światła eter przechodzi w nadtlenek dwuetylowy $C_2H_5{-}O{-}O{-}C_2H_5$ oraz aldehyd octowy $CH_3{-}CHO$ i kwas octowy $CH_3{-}COOH$.

Eter znalazł zastosowanie w lecznictwie przede wszystkim do narkozy. Do narkozy jednak musi on być specjalnie oczyszczony i dlatego farmakopee przewidują:

ETER DO NARKOZY — *AETHER PRO NARCOSI*

Aether anaesthcticus. Aether aethylicus pro narcosi. (FP III).

W celu uniknięcia możliwości przemiany eteru powinien on być przechowywany w ciemnych naczyniach o małej pojemności (najwyżej 100 ml) i prawie całkowicie wypełnionych. Z napoczętych butelek nie wolno go stosować do narkozy. W celu zabezpieczenia przed rozkładem dodaje się do eteru do narkozy odpowiednich stabilizatorów, nie więcej jednak aniżeli 0,002% (wg Farmakopei Brytyjskiej z 1953 roku), lub nie więcej niż 0,02% (według Farmakopei Polskiej III). Takim stabilizatorem może być alkohol. Eter do narkozy podlega specjalnym urzędowym badaniom na czystość, ponieważ produkty jego rozpadu mogą powodować ciężkie zaburzenia.

Eter jest stosowany w lecznictwie głównie do wywoływania narkozy. Poza tym używa się go do wewnątrz w bólach żołądka oraz jako *analepticum* — środka pobudzającego w przypadkach omdlenia. W tym celu stosuje się albo sam eter, albo jego mieszaninę ze spirytusem jako:

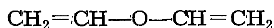
SPIRYTUS ETEROWY — *SPIRITUS AETHEREUS*

Krople Hoffmanna. *Liquor anodynus Hoffmanni.* (FP III).

Lek ten, zwany popularnie anodyną, składa się z 1 części eteru i 3 części spirytusu.

ETER WINYLOWY — *AETHER VINYLICUS*

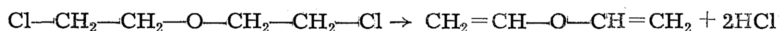
Eter dwuwinylowy. Vinethene. Vinesthene. *Vinyl Ether.*



$$CH_2{=}CH{-}O{-}CH{=}CH_2$$

Bezbarwny, klarowny płyn łatwo zapalny o charakterystycznym zapachu, często o purpurowej fluorescencji. Rozpuszcza się w 100 częściach wody, miesza się z alkoholem 95°, z eterem i chloroformem. Przy ogrzewaniu 2 ml eteru z 2 ml rozcieńczonego kwasu siarkowego wydziela się zapach acetaldehydu. 2 ml eteru wytrząsane z 2 ml wody bromowej powoduje zniknięcie zabarwienia.

Eter winylowy otrzymuje się z eteru 2,2'-dwuchlorodwuetylowego, który wkrapla się do alkoksylanu sodowego alkoholu alifatycznego, zawierającego co najmniej 7 atomów węgla, np. do Na-2-etyloheksylanu. Następuje odczepienie 2 cząsteczek HCl i powstaje eter winylowy:



$$Cl{-}CH_2{-}CH_2{-}O{-}CH_2{-}CH_2{-}Cl \rightarrow CH_2{=}CH{-}O{-}CH{=}CH_2 + 2HCl$$

Dla zabezpieczenia go przed rozkładem dodaje się do eteru winylowego substancji konserwujących, do których należy np. alkohol etylowy (około 4%).

Jest to anestetyk lotny, o sile działania około 4 razy większej aniżeli eter etylowy. Jest on jednak również silnie toksyczny i dlatego może być użyty do wywołania narkozy trwającej najwyżej 30 minut.

FLUORONAR

Eter trójfluoroetylowinylowy. 2,2,2-trójfluoroetoksyetylen.


$CF_3—CH_2—O—CH=CH_2$

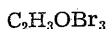
Wywołanie narkozy tym lekiem jest równie szybkie jak i przy eterze winylowym lub chlorku etylowym. Zwolnienie napięcia mięśni jest słabe. Wadą tego leku jest jego łatwa zapalność.

d. Alkohole

Z pochodnych alkoholi właściwościami narkotycznymi obdarzone są niższe alkohole alifatyczne. Do stosowanych w lecznictwie narkotyków tej grupy należą:

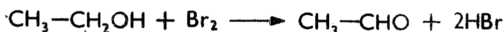
NARKOLAN

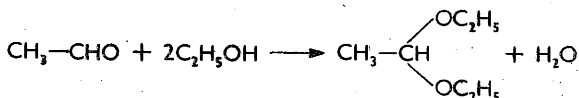
Alkohol trójbromoetylowy. *Alcohol tribromaethylicus.* Trójbromoetanol. Avertin. Bromethol. Narcotyl. $CBr_3—CH_2OH$.

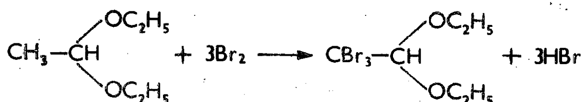

$C_2H_3OBr_3$

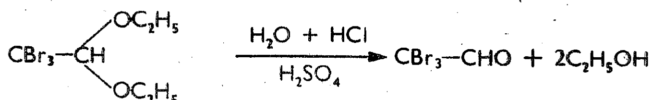
Otrzymany po raz pierwszy w r. 1923 przez Willstättera i Duisberga. Biały proszek o temp. topn. 79 — 81°. Rozpuszcza się w wodzie w stosunku 1 : 40. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu i eterze.

Otrzymuje się go działaniem bromu na alkohol etylowy w warunkach podanych przy syntezie chloroformu. W reakcji tej powstaje bromal:

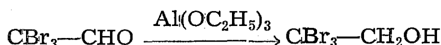

$$CH_3—CH_2OH + Br_2 \longrightarrow CH_3—CHO + 2HBr$$


$$CH_3—CHO + 2C_2H_5OH \longrightarrow CH_3—CH(OC_2H_5)_2 + H_2O$$


$$CH_3—CH(OC_2H_5)_2 + 3Br_2 \longrightarrow CBr_3—CH(OC_2H_5)_2 + 3HBr$$


$$CBr_3—CH(OC_2H_5)_2 \xrightarrow[H_2SO_4]{H_2O + HCl} CBr_3—CHO + 2C_2H_5OH$$

Otrzymany bromal redukuje się drożdżami piwnymi. Obecnie w tym celu stosuje się reakcję Meerweina i Ponndorfa, polegającą na działaniu alkoholanu glinowego:



$$CBr_3{-}CHO \xrightarrow{Al(OC_2H_5)_3} CBr_3{-}CH_2OH$$

Lek ten wprowadzony został jako anestetyk ogólny. Stosowany jest prawie wyłącznie do wywołania narkozy podstawowej, ponieważ dawki potrzebne do wywołania pełnej narkozy chirurgicznej są niepewne. Ma on zastosowanie zwłaszcza w chirurgii dziecięcej, ponieważ dorośli znoszą go źle.

Estryfikacja alkoholu etylowego niższymi kwasami tłuszczowymi daje również związki o właściwościach narkotycznych. Do tego szeregu leków należy:

OCTAN ETYLOWY — *AETHYLIUM ACETICUM*

Aethyli acetas. Aether aceticus. Ester etylowy kwasu octowego. Eter octowy. (FP II).



$$CH_3{-}COO{-}C_2H_5$$



$C_4H_8O_2$

Bezbarwna, przezroczysta, łatwo zapalna ciecz o swoistym owocowym, orzeźwiającym zapachu. Rozpuszcza się w 15 częściach wody, miesza się ze spirytusem, eterem, chloroformem. Temp. wrzenia 74 — 77°.

Otrzymuje się go działaniem kwasu octowego lub octanu sodowego na alkohol 95° w obecności stężonego kwasu siarkowego jako ciała odwadniającego:



$$CH_3{-}COOH + HO{-}C_2H_5 \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3{-}COO{-}C_2H_5 + H_2O$$

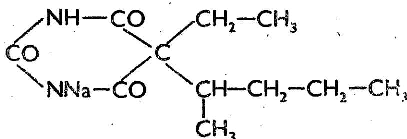
Związek ten stosowany w dawkach małych ma działanie uspokajające; w dawkach większych jest to wybitny narkotyk, dziś w lecznictwie ma niewielkie zastosowanie.

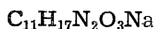
e. Pochodne kwasu barbiturowego

Do pochodnych kwasu barbiturowego o właściwościach narkotycznych należą:

PENTOBARBITON ROZPUSZCZALNY — *PENTOBARBITONUM SOLUBILE*

Pentobarbitalum solubile. Pentobarbital sodium. Nembutal. Sól sodowa izoamytalu. Sól sodowa kwasu etylometylobutylobarbiturowego.





$C_{11}H_{17}N_2O_3Na$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkawym. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu 95°. Prawie nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. wolnego kwasu 127 — 130°.

Otrzymuje się go przez kondensację estru dwuetylowego kwasu etylometylobutylomalonowego z mocznikiem.

Jest to lek o działaniu podobnym do weronalu, lecz silniejszym. Należy do środków nasennych o działaniu krótkim, szybkim i najbezpieczniejszym z tej grupy leków. Podaje się go przy trudnościach w zaśnięciu. W wątrobie związek ten ulega całkowitemu rozpadowi.

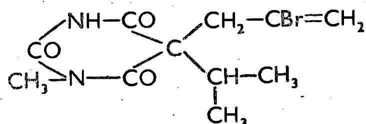
Stosuje się go szeroko do narkozy podstawowej. Jego właściwości uspokajające obniżają potrzebną ilość anestetyku ogólnego. Głównym niebezpieczeństwem podawania pentobarbitonu jest depresja oddechu, która może prowadzić do zapalenia płuc.

Podaje się go doustnie w dawce 0,1 do 0,2 g.

Wprowadzenie grupy metylowej do atomu azotu w kwasie barbiturowym daje pochodne o działaniu narkotycznym lub przeciwpadaczkowym. Z pochodnych tego szeregu o działaniu narkotycznym w lecznictwie stosujemy:

EUNARKON

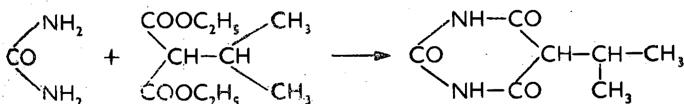
Acidum pronarconi. Narcobarbitalum. Pronarkon. Kwas N-metylo-β-bromoallilo-izopropylobarbiturowy.

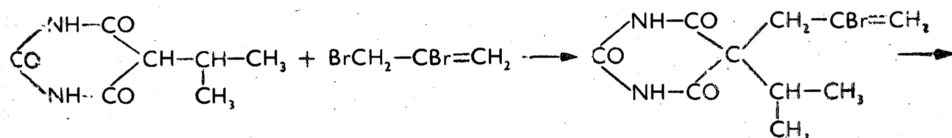


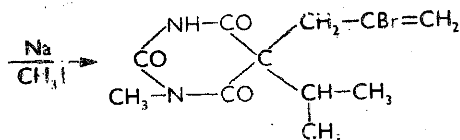
$C_{11}H_{15}N_2O_3Br$

Biały, krystaliczny proszek o słabożółtym odcieniu, smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 15 częściach spirytusu, trudno rozpuszcza się w wodzie. Temp. topn. 113 — 115°.

Otrzymuje się go przez kondensację estru dwuetylowego kwasu izopropylomalonowego z mocznikiem w obecności etoksylanu sodowego. Otrzymany kwas izopropylobarbiturowy ogrzewa się następnie z 1,2--dwubromo-2,3-propylenem w obecności sodu metalicznego i jodku metylu:



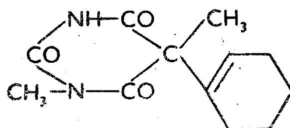




Obecność grupy metylowej przy atomie azotu przyczynia się prawdopodobnie do stosunkowo szybkiego rozkładu tego związku w ustroju. Działa więc krótko i nie pozostawia efektu ubocznego po przebudzeniu. Dzięki tym właściwościom preparat ten stosowany jest jako środek usypiający oraz w postaci soli sodowej jako narkotyk do krótkotrwałych operacji. Stosowane dawki 0,5—1 g.

NARKOZAN — *NARCOSANUM*

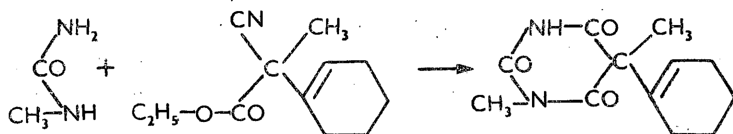
Evipan. *Hexobarbitonum*. N-Metyloczterohydrorutonal. Kwas N-metylo-5-Δ_1-cykloheksenylo-5-metylobarbiturowy. (FP III).



$C_{12}H_{16}N_2O_3$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. W wodzie prawie nierozpuszczalny, łatwo rozpuszcza się w spirytusie, eterze, acetonie, chloroformie. Temp. topn. 143—146°.

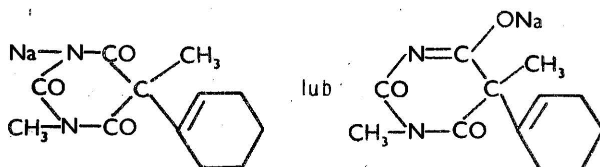
Otrzymuje się go przez ogrzewanie metylomocznika z estrem etylowym kwasu cykloheksenylometylocyjanooctowego w roztworze alkoholu absolutnego. W tych warunkach następuje kondensacja i równocześnie hydroliza:



Pod względem farmakodynamicznym narkozan ma duże pokrewieństwo z fanodormem. W ustroju ulega szybkiemu rozkładowi, wskutek czego należy do barbituranów o działaniu ultrakrótkim i małej toksyczności. Działanie nasenne występuje szybko, już po upływie pół godziny i jest krótkotrwałe. Podaje się go doustnie w dawce 0,25 do 0,5 g.

Narkozan jest trudno rozpuszczalny w wodzie. Dla zwiększenia rozpuszczalności wprowadzono jego sól sodową jako:

Evipan-Natrium. Hexenalum. Hexobarbitonum Sodium. Narcosan-Natrium. Sól sodowa kwasu N-metylo-5-Δ_1-cykloheksenylo-5-metylobarbiturowego. (FP III).



$C_{12}H_{15}N_2O_3Na$

Biały lub lekko żółtawy, krystaliczny, silnie higroskopijny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, spirytusie, alkoholu metylowym, acetonie. Nie rozpuszcza się w chloroformie, eterze i benzenie. Roztwór wodny łatwo wiąże dwutlenek węgla z powietrza, co powoduje wydzielanie się kryształów wolnego kwasu.

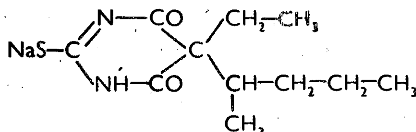
Otrzymuje się go przez rozpuszczenie heksobarbitonu w ługu sodowym. Bywa stosowany do zastrzyków dożylnych celem uzyskania krótkotrwałej narkozy. Działanie następuje szybko, bowiem już w czasie podawania drogą dożylną chory usypia.

f. Tiobarbitale

Kondensacja kwasu malonowego lub jego pochodnych z tiomocznikiem daje szereg cennych leków o właściwościach narkotycznych. Obecność atomu siarki w cząsteczce kwasów tiobarbiturowych przyczynia się do szybszego rozpadu tych związków w ustroju, wskutek czego działają one bardzo szybko. Przedstawicielami tych pochodnych są:

PENTOTAL — *PENTOTHAL*

Thiopentalum Sodium. Thiopentalum Sodicum. Thiopentonum Sodium. Thiopentobarbitalum Solubile. Thiopentalum Natricum cum Natrii Carbonate. Sól sodowa kwasu 5-etylo-5-(1-metylobutylo)-tiobarbiturowego.



$C_{11}H_{17}N_2O_2SNa$

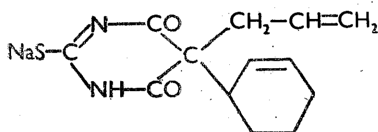
Żółtawobiały, higroskopijny, krystaliczny proszek o nieprzyjemnym zapachu czosnku i gorzkim smaku. Rozpuszcza się w wodzie i spirytusie 95°. Nie rozpuszcza się w eterze, benzenie. Barbituran o ultrakrótkim działaniu. Podaje się go dożylnie w celu wywołania krótkotrwałej narkozy, w dawce 0,1 do 0,5 g.

Roztwory wodne pentotalu nie są trwałe i dlatego w handlu spotyka się ampułki z suchą substancją. Roztwór należy przygotować bezpośrednio

przed użyciem. Stosuje się go do narkozy ogólnej. Nie powinien być stosowany w przypadku choroby serca, płuc, wątroby i nerek.

KEMITAL ROZPUSZCZALNY — *KEMITHAL SODIUM*

Thialbarbitonum Sodium. Cykloheksenyloallilotiobarbituran sodowy. Sól sodowa kwasu 5-allilo-5-Δ_2-cykloheksenylo-2-tiobarbiturowego.



$C_{13}H_{15}N_2O_2SNa$

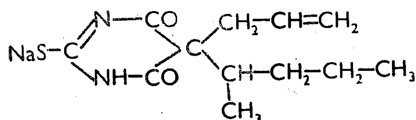
Bladożółty, higroskopijny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie. Nie rozpuszcza się w eterze i benzenie.

Otrzymuje się go przez kondensację tiomocznika z kwasem malonowym, mającym odpowiednie podstawniki.

Stosuje się tak samo jak i pentotal. Roztwory do zastrzyków przygotowuje się bezpośrednio przed użyciem. Należy do leków o ultrakrótkim działaniu. Podaje się go dożylnię w dawce 0,2 do 1 g.

THIAMYLAL SODIUM

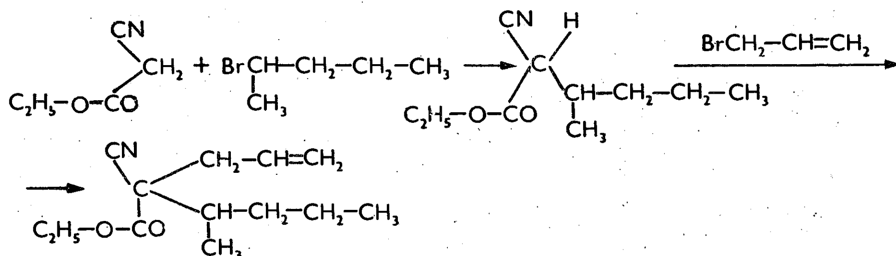
Surital Sodium. Sól sodowa kwasu 5-allilo-5-(-metylobutylo)-2-tiobarbiturowego.

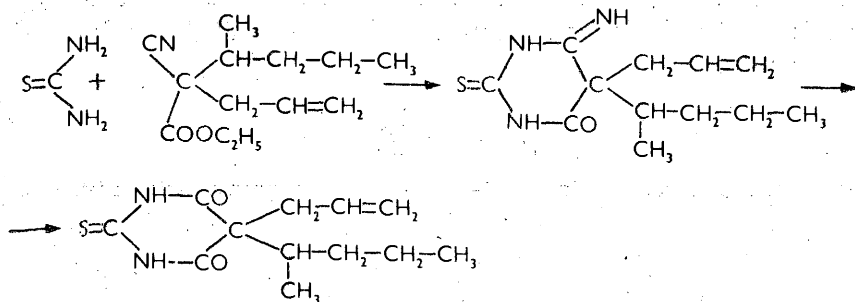


$C_{12}H_{17}N_2O_2SNa$

Występuje w mieszaninie z węglanem sodowym w postaci bladożółtego higroskopijnego, zlepionego proszku lub kryształów. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie. 2,5% roztwór wodny jest alkaliczny, pH 10,8.

Otrzymuje się go przez kondensację cyjanooctanu etylu z bromkiem 1-metylobutylowym. Otrzymany związek kondensuje się w dalszym ciągu z bromkiem allilowym, a powstały allilo-(1-metylobutylo)-cyjanooctan etylu z tiomocznikiem daje kwas iminotiobarbiturowy, który po hydrolizie daje tiamylal o temp. topn. 131—133°.

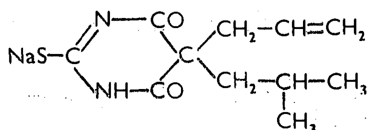




Jest to barbituran o bardzo krótkim działaniu. Stosuje się go do znieczulania dożylnego. Do celów diagnostycznych podaje się go u dzieci również drogą doodbytniczą. Odtrucie następuje w wątrobie i z tego powodu przy zaburzeniu czynności wątroby nie można go podawać. W przypadku zaburzenia procesów pobierania i rozdzielania tlenu można go stosować jedynie z wielką ostrożnością.

BAYTINAL

Sól sodowa kwasu allilo-2-metylopropylotiobarbiturowego.

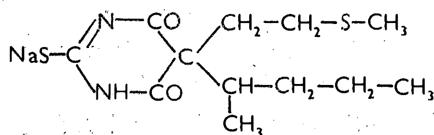


$C_{11}H_{15}N_2O_2SNa$

Narkotyk o bardzo krótkim działaniu, czas trwania narkozy — kilka minut. Stosuje się go do wywołania narkozy przy krótkotrwałych operacjach. Roztwory bajtinalu nie są trwałe, wskutek tego w handlu spotykamy ampułki z substancją suchą. Roztwory przyrządza się w chwili zastosowania. Dawkowanie indywidualne.

THIOGENAL

Sól sodowa kwasu metylotioetylo-2'-pentylotiobarbiturowego.



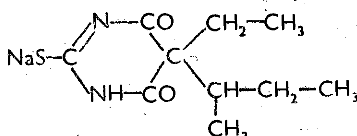
$C_{12}H_{19}N_2O_2S_2Na$

Narkotyk o ultrakrótkim działaniu, charakteryzuje się zawartością w cząsteczce grupy metylotioetylowej, występującej również w metioninie. Grupa ta spełnia funkcję donatora grupy metylowej i wskutek tego

działa ochronnie na wątrobę. Powoduje ona szybkie odtrucie, wskutek czego lek ten jest dobrze znoszony. Podaje się go dożylnie jako narkotyk do krótkotrwałych operacji.

INACTIN

Brevinarcon. Sól sodowa kwasu 5-etylo-5-(1-metylopropylo)-tiobarbiturowego.



$C_{10}H_{15}N_2O_2SNa$

Narkotyk o ultrakrótkim działaniu. Narkoza występuje bezpośrednio przy podawaniu. Lek ten jest szybko wydalany.

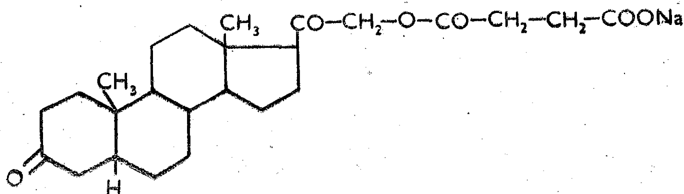
Pochodne kwasu tiobarbiturowego są na ogół bardziej toksyczne aniżeli N-metylowane. Działają one jednak narkotycznie prawie dwukrotnie silniej. Przy długotrwałym podawaniu mogą wystąpić uszkodzenia wątroby, wskutek czego pochodnych tiobarbiturowych nie można stosować u osób z chorą wątrobą.

g. Steroidy

Spośród steroidów właściwościami narkotycznymi obdarzony jest:

VIADRYL

Hydroxydion. Sól sodowa 21-(3-karboksypropionoilooksy)-pregnen-3,20-dionu.



$C_{25}H_{35}O_6Na$

Biała, krystaliczna substancja, bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie. Wodne roztwory są zasadowe, pH 7,8 do 10,2.

Związek ten znalazł zastosowanie jako narkotyk do narkozy podstawowej. Ma on pożądane działanie terapeutyczne, nie powoduje depresji oddechu, usuwa ból. Jest mniej toksyczny od pentotalu. Podaje się go dożylnie w dawce 0,5 do 2,8 g. Sen następuje po 8 minutach, znieczulenie po 10—15 minutach i trwa od 1 do 1,5 godziny.

2. LEKI NASENNE

Środki nasenne pod względem działania farmakodynamicznego są zbliżone do narkotyków — środków ogólnie znieczulających. Efekt działania zależy od zastosowanej dawki: w dawce terapeutycznej środki nasenne ograniczają swoje działanie tylko do pierwszego stadium narkozy, do zniesienia wrażliwości na bodźce zewnętrzne. Środki te stosuje się do zwalczania bezsenności. Przyczyny bezsenności mogą być różne. Przy normalnej pobudliwości kory mózgowej zaśnięcie uniemożliwiają jakieś czynniki zewnętrzne, np. ból, kaszel. W tym przypadku do spowodowania zaśnięcia wystarczy usunięcie tych przyczyn. Istnieją jednak wewnętrzne czynniki, np. troski, podniecenia, wywołujące wzmożoną wrażliwość kory mózgowej i powodujące bezsenność. W takich przypadkach konieczne staje się zastosowanie chemicznych środków nasennych.

W przypadku wzmożonej wrażliwości kory mózgowej na skutek podniecenia lub przepracowania umysłowego często wystarczają leki uspokajające korę mózgową — *sedativa*.

Właściwe środki nasenne działają również na korę mózgową. Mogą one jednak wywierać swój wpływ i na inne części mózgu.

W praktyce można rozróżnić dwa rodzaje bezsenności:

a) zaśnięcie jest utrudnione, np. u neurasteników;

b) sen przychodzi wprawdzie szybko, lecz po stosunkowo krótkim czasie następuje obudzenie się i na resztę nocy zaśnięcie jest już niemożliwe, np. u starców.

Z tego właśnie powodu środki nasenne dzieli się na dwie grupy:

1) Środki usypiające. Obniżają one pobudliwość kory mózgowej i w ten sposób ułatwiają zaśnięcie — sprowadzają sen. Działanie tych leków winno być szybkie i krótkotrwałe, wystarczające tylko do sprowadzenia snu.

2) Środki nasenne. Są to środki podtrzymujące sen. Ich działanie powinno być wolne, lecz długotrwałe.

Środki nasenne pod względem budowy należą do różnych grup chemicznych:.

a. Alkohole

Alkohole wywodzą się z węglowodanów, w których jeden lub więcej wodorów podstawiono grupami wodorotlenowymi. Można je również rozpatrywać jako pochodne wody, w której jeden atom wodoru zastąpiony jest alkilem. Pod działaniem metali alkalicznych na wodę atom wodoru w cząsteczce wody zostaje zastąpiony metalem — otrzymujemy wodorotlenki metali. Działając metalem alkalicznym na alkohol, otrzymujemy analogiczne alkoholany.

Grupa wodorotlenowa alkoholi jest grupą hydrofilową, podnosi ona rozpuszczalność węglowodoru w wodzie. Jednakże, im jest dłuższa reszta alkilowa, z którą związana jest grupa wodorotlenowa, to znaczy im więcej zawiera ona atomów węgla, tym wyraźniej występuje natura węglowodoru: rozpuszczalność związku w wodzie maleje, a równocześnie zanika fizyczny i chemiczny charakter alkoholu. Wprowadzenie dalszych grup wodorotlenowych — hydroksylowych sprzyja wystąpieniu charakteru alkoholowego i zwiększeniu rozpuszczalności związku w wodzie.

Wprowadzenie grupy wodorotlenowej do cząsteczki węglowodoru nadaje mu właściwości narkotyczne. Działanie to podlega prawu Richardsona: toksyczność alkoholu wzrasta w miarę wzrostu jego ciężaru cząsteczkowego (im dłuższy łańcuch, tym bardziej trujący jest alkohol), jednak tylko do pewnej granicy, mianowicie do alkoholu o 8 atomach węgla, potem maleje. Toksyczność alkoholi przedstawiona jest w następującej tabeli:

Alkohol		Toksyczność w stosunku do alkoholu metylowego	
		dla serca żaby	dla kota dożylnie
metylowy	CH_3OH	1	1
etylowy	C_2H_5OH	2,5	1,2
propylowy	C_3H_7OH	9,4	2,95
izopropylowy	C_3H_7OH	11	2,5
butylowy	C_4H_9OH	32	2,5
amylowy	$C_5H_{11}OH$	80	19,7
oktylowy	$C_8H_{17}OH$	8000	39

Wyjątek od tej reguły stanowi alkohol metylowy, który z uwagi na swoje szczególne działanie na nerw wzrokowy jest dla człowieka znacznie większą trucizną niż alkohol etylowy. Alkohol ten, jako substancja łatwo rozpuszczalna w lipoidach, przedostaje się stosunkowo łatwo do komórek nerwowych i tam prawdopodobnie ulega stopniowemu utlenieniu poprzez aldehyd mrówkowy do kwasu mrówkowego:



$$CH_3—OH \rightarrow HCHO \rightarrow HCOOH$$

Produkty te, aldehyd mrówkowy i kwas mrówkowy, uszkadzają nerw wzrokowy.

Wprowadzenie większej liczby grup wodorotlenowych do cząsteczki obniża działanie narkotyczne produktu, potęguje natomiast słodki smak i właściwości odżywcze (cukry).

Alkohole otrzymuje się albo drogą suchej destylacji drewna, jak np. alkohol metylowy, zwany często spirytusem drzewnym, albo drogą fermentacji alkoholowej — jak alkohol etylowy, gliceryna, wyższe alkohole tłuszczowe. Alkohole można również otrzymać syntetycznie.

Do alkoholi o właściwościach narkotycznych należą:

ALKOHOL ETYLOWY — *ALCOHOL AETHYLICUS*

Etanol. $CH_3—CH_2—OH$

Bezbarwna, przezroczysta, lotna ciecz o swoistym zapachu i palącym smaku. Łatwo zapalna. Miesza się z wodą, chloroformem, eterem, acetonem, gliceryną. Temp. wrzenia 78°. Temp. wrzenia czystego, bezwodnego alkoholu etylowego 78,3°.

W lecznictwie spotyka się go w następujących rozcieńczeniach:

SPIRYTUS 95°. *SPIRITUS 95°. Alcohol 95°. Spiritus concentratus. Spiritus fortior. Spiritus Vini.* Spirytus mocny. Spirytus stężony. (FP III).

SPIRYTUS — *SPIRITUS. Alcohol 90°. Spiritus Vini 90°. Spiritus Vini rectificatus.* (FP III).

SPIRYTUS 70° — *SPIRITUS 70°. Alcohol 70°. Alcohol dilutus. Spiritus dilutus. Spiritus Vini 70°.* Spirytus rozcieńczony. (FP III).

ALKOHOL BEZWODNY — *ALCOHOL ABSOLUTUS. Spiritus absolutus.* Alkohol absolutny. (FP III).

Przemysłowo spirytus otrzymuje się drogą fermentacji produktów zawierających cukier. Głównym surowcem, dostarczającym spirytusu w Polsce, są ziemniaki, które poddaje się fermentacji alkoholowej po uprzednim scukrzeniu skrobi. Otrzymany w ten sposób alkohol surowy, tak zwaną surówkę, poddaje się oczyszczeniu przez frakcjonowaną destylację (rektyfikacja spirytusu). Spirytus rektyfikowany przeznaczony jest do celów spożywczych. Poza tym otrzymuje się u nas spirytus jako produkt uboczny, np. podczas fabrykacji drożdży lub przez fermentację melasy. Tego rodzaju spirytus nie nadaje się do celów spożywczych.

W ustroju alkohol zostaje szybko resorbowany z przewodu pokarmowego. Resorbowany atakuje przede wszystkim centralny układ nerwowy, a zwłaszcza mózg. Przy zbyt dużych dawkach następuje utrata świadomości i znieczulenie. Działa on pobudzająco na ośrodek naczynioruchowy: rozszerza naczynia krwionośne skóry powodując jej przekrwienie. Wskutek tego transport ciepła skierowany zostaje do powłoki zewnętrznej i dlatego odczuwa się ciepło. Przy większym dopływie ciepła do skóry następuje jednak większa wymiana jego z otoczeniem, a więc w rzeczywistości pomimo odczuwanego ciepła ustrój traci duże jego ilości. Ponieważ w stanie gorączkowym następuje silne zaburzenie regulacji ciepła, przeto w tych przypadkach alkohol był podawany jako antypiretyk — lek przeciwgorączkowy.

Z ustroju alkohol jest wydalany w małej ilości (około 2%) w postaci niezmienionej przez płuca, nerki, skórę. Większa jego część ulega całkowitemu spaleniu do dwutlenku węgla i wody. Ciepło spalania alkoholu etylowego jest znaczne: jeden gram alkoholu dostarcza 7,2 kal. ciepła. Zachowuje się więc on jak bezazotowe produkty żywnościowe: węglowodany, tłuszcze. Z punktu widzenia teoretycznego może on być produktem żywnościowym, jednak dla ustroju zdrowego nie można wyzyskać

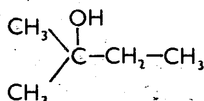
tych jego właściwości m. in. dlatego, ponieważ powoduje on przyzwyczajenie, a spożywany w większych ilościach wywołuje niebezpieczne dla życia zaburzenia w całym ustroju.

Alkohol ma zastosowanie przede wszystkim jako rozpuszczalnik oraz do przyrządzania wielu preparatów galenowych, do fabrykacji eteru, chloroformu. Jest on środkiem antyseptycznym. W rozcieńczeniu 70° bywa stosowany do dezynfekcji rąk, instrumentów chirurgicznych. Większego stężenia do tych celów nie używa się, ponieważ wówczas wytrąca się białko błony bakteryjnej i wskutek tego alkohol nie może przedostać się do protoplazmy mikroorganizmu i jest mniej skuteczny.

Do stosowanych w lecznictwie alkoholi o właściwościach uspokajających i nasennych należą:

WODZIAN AMYLENU — *AMYLENUM HYDRATUM*

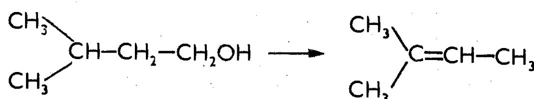
Alkohol amylowy trzeciorzędowy. *Alcohol amylicus tert.* Dwumetyloetylokarbinol. *Amyleni hydras.* Wodnik amylenu.



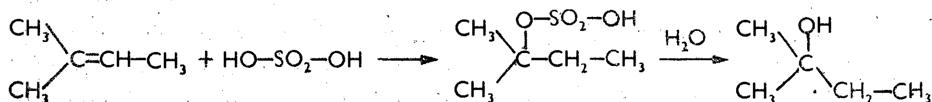
$C_5H_{12}O$

Bezbarwna, klarowna, lotna ciecz o charakterystycznym zapachu i palącym smaku. Rozpuszcza się w wodzie w stosunku 1 : 8, miesza się z alkoholem, chloroformem, eterem, benzenem. Temp. wrzenia 97 — 103°.

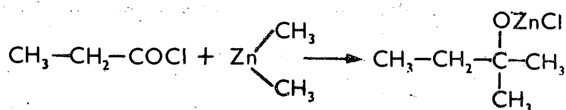
Otrzymuje się go z fermentacyjnego alkoholu amylowego działając stopionym chlorkiem cynkowym w ciągu 24 godzin. W ten sposób następuje odwodnienie alkoholi amylowych, znajdujących się w alkoholu fermentacyjnym. Główną część składową w tej mieszaninie stanowi trójmetyloetylen, obdarzony silnymi właściwościami nasennymi:



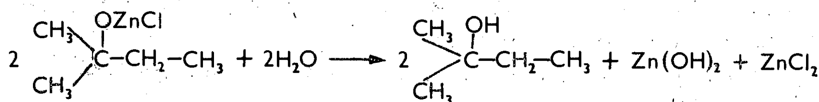
Uwodnienie tego amylenu następuje drogą przeprowadzenia go w ester siarkowy, działając kwasem siarkowym rozcieńczonym wodą w stosunku 2 : 1. Ester ten wlany do zimnej wody ulega zmydleniu. Po oddzieleniu warstwy górnej pozostały płyn zobojętnia się i poddaje destylacji z parą wodną. Produkt suszy się i rektyfikuje, otrzymując czysty wodzian amylenu:



Wodzian amylenu można otrzymać syntetycznie działaniem metylku cynkowego na chlorek propionylu:



Otrzymaną pochodną rozkłada się działaniem wody. Powstaje wtedy wodzian amylenu obok wodorotlenku cynkowego i chlorku cynkowego:

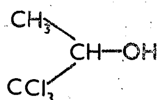


Jest to trzeciorzędowy alkohol o silnych właściwościach hipnotycznych i uspokajających. Stanowi on silny środek nasenny o krótkim działaniu — środek usypiający. Używa się go głównie jako rozpuszczalnika alkoholu trójbromoetylowego, ponieważ zwiększa jego działanie.

Wprowadzenie atomu chlorowca do cząsteczki alkoholu podnosi jego działanie hipnotyczne. Odnosi się to np. do alkoholu trójchloroizopropylowego, który jest silniejszym hipnotykiem aniżeli alkohol izopropylowy. Podobnie jak alkohol trójchlorobutylowy trzeciorzędowy jest silniejszy aniżeli alkohol butylowy trzeciorzędowy. Leki te mają pewne znaczenie w terapii. Do nich należą:

IZOPRAL

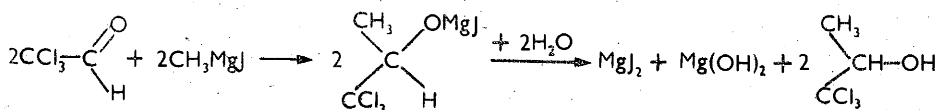
Alkohol trójchloroizopropylowy. Trójchloroizopropanol.



$C_3H_5OCl_3$

Bezbarwne, krystaliczne ciało o zapachu przypominającym kamforę, o smaku piekącym. Temp. topn. 49°. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu i eterze.

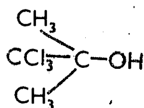
Otrzymuje się go przez kondensację chloralu z jodkiem metylomagnezowym w środowisku eteru bezwodnego. Produkt reakcji rozkłada się następnie rozcieńczonym kwasem solnym:



Jest to środek nasenny — *hypnoticum*, mniej toksyczny od chloralu, a bardziej od niego czynny.

CHLORETON

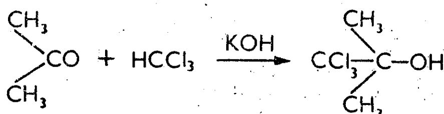
Acetonochloroform. Anaesthosal. Chlorbutol. Chlorobutanol. Alkohól trójchlorobutylowy trzeciorzędowy. 2,2,2-Trójchloro-1,1-dwumetylokarbinol.



$C_4H_7OCl_3$

Białe, krystaliczne ciało o zapachu kamfory. Temp. topn. 77°. Bardzo lotny, nawet w zwykłej temperaturze. W wodzie rozpuszcza się słabo, dobrze w alkoholu, eterze, benzenie.

Otrzymuje się go przez kondensację acetonu z chloroformem w obecności ługu potasowego:



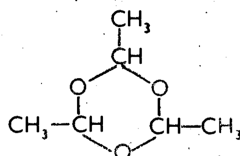
Jest to środek łagodnie uspokajający. W działaniu swym przypomina wodzian chloralu, lecz ma słabsze działanie hipnotyczne i mniej drażni śluzówki. Bywa on również stosowany w chorobie morskiej, lecz jest mniej skuteczny aniżeli bromowodorek hioscyny lub leki przeciwhistaminowe. Podaje się go doustnie w dawce 0,3 do 1,2 g.

b. Aldehydy

Niższe aldehydy mają działanie dezynfekujące i antyseptyczne. Ze wzrostem jednak ciężaru cząsteczkowego tracą one właściwości dezynfekujące, pojawia się natomiast nasenne działanie węglowodorów. Przykładem może służyć aldehyd octowy — *Acetaldehyd* CH_3—CHO, pobudzający ośrodkowy układ nerwowy, a następnie działający nasennie. Związek ten jednak w lecznictwie nie znalazł zastosowania ze względu na to, że jest trujący, drażniący i wywołuje zbyt silne stadium pobudzenia.

Do pochodnych aldehydów stosowanych w lecznictwie należy produkt polimeryzacji aldehydu octowego:

PARALDEHYD — *PARALDEHYDUM*



$C_6H_{12}O_3$

Bezbarwny lub lekkożółtawy przezroczysty płyn o silnym charakterystycznym zapachu i nieprzyjemnym smaku. Rozpuszcza się w 9 częś-

ciach wody i w 17 częściach wody wrzącej. Miesza się z alkoholem, eterem i z olejkami. Temp. topn. 11°.

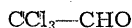
Otrzymuje się go przez polimeryzację aldehydu octowego za pomocą małych ilości kwasu siarkowego, solnego lub chlorku cynkowego. Otrzymany produkt oczyszcza się przez destylację po uprzednim usunięciu kwasów działaniem węglanu wapniowego.

Jest to środek uspokajający i nasenny o szybkim i pewnym działaniu. Ma on jednak nieprzyjemny smak i nadaje oddechowi przykry zapach oleju fuzlowego.

Podaje się go *per os* lub *per rectum* w dawce 2 do 8 ml. Doodbytniczo w dawce 15 do 30 ml do wywołania narkozy podstawowej.

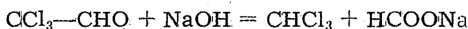
CHLORAL — *CHLORALUM*

Trójchloroetanal. Trójchloroacetaldehyd.



Bezbarwna, oleista ciecz o zapachu drażniącym. Rozpuszcza się w wodzie dając wodzian chloralu. Temp. wrzenia 97,7°.

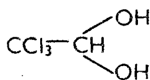
Otrzymuje się go jako produkt przejściowy przy fabrykacji chloroformu z alkoholu. Pod działaniem alkaliów ulega on rozkładowi do chloroformu:



Z wodą chloral daje związek stosowany w lecznictwie jako:

WODZIAN CHLORALU — *CHLORALUM HYDRATUM*

Chloralhydrat. Wodnik chloralu. Wodan chloralu. Hydrat chloralu. *Chlorali hydras.* (FP III).

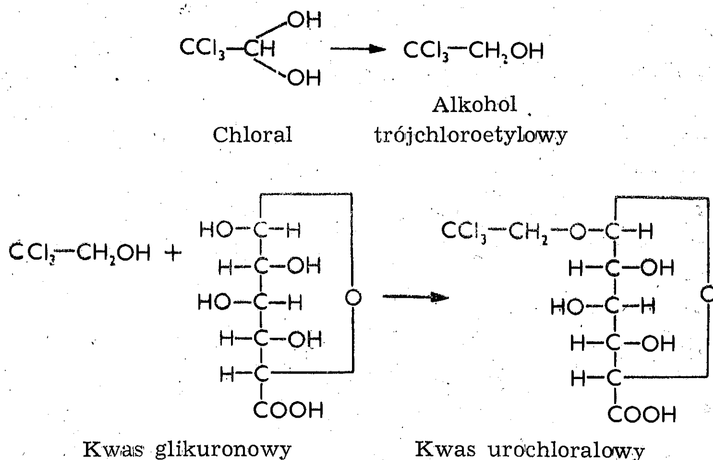




Bezbarwne, przezroczyste lub białe kryształy o słabym, charakterystycznym, przenikliwym zapachu i gorzkim, piekącym smaku. Rozpuszcza się w 0,3 części wody, w 3 częściach chloroformu, bardzo łatwo rozpuszcza się w spirytusie, łatwo w glicerynie. Temp. topn. 49—53°.

Jest to najstarszy środek nasenny, wprowadzony do lecznictwa w roku 1869 przez aptekarza Liebreicha, który wychodził z założenia, że alkaliczna krew odłącza z resorbowanego wodzianu chloralu cząsteczkę chloroformu, powodując tym samym długotrwałe działanie nasenne. Tymczasem okazało się, że dla odczepienia chloroformu odczyn alkaliczny krwi nie jest wystarczający. Właściwości farmakodynamiczne wodzianu chloralu należy więc przypisać całej cząsteczce. W ustroju ulega on częścio-

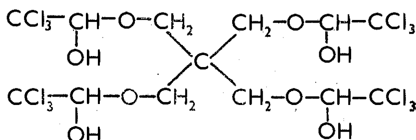
wo redukcji do alkoholu trójchloroetylowego, który łączy się następnie z kwasem glikuronowym i wydalany jest z moczem w postaci kwasu urochloralowego:

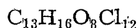


Wodzian chloralu stosowany jest jako środek uspokajający i nasenny o właściwościach podobnych do barbituranów. Z przewodu pokarmowego ulega szybko resorpcji i po upływie pół godziny wywołuje efekt działania. Podaje się go doustnie w dawce 0,3 do 2 g.

PETRICHLORAL

Periclor. Perichloral. Pentaerytrytol chloralu.




$C_{13}H_{16}O_8Cl_{12}$

Pochodna chloralu o właściwościach uspokajających i nasennych, podobnych do wodzianu chloralu. Jest on lepiej znoszony aniżeli wodzian chloralu, chociaż ma nieprzyjemny ostry zapach i przykre działanie uboczne. Podaje się go doustnie w dawce 0,6 g dla wywołania snu oraz 0,3 g co 6 godziny jako środek uspokajający.

c. Ketony

Ketony odróżniają się od aldehydów tym, że nie mają wolnego atomu wodoru przy grupie karbonilowej. Są to związki, w których grupa karbonilowa wiąże się z dwoma rodnikami. W przypadku kiedy oba rodniki są identyczne, keton nazywamy prostym, gdy są różne — mieszanym.

Działanie farmakodynamiczne ketonów jest nieco podobne do działania aldehydów. Ketony nie mają jednak silnych właściwości dezynfekujących, wyróżniają się natomiast właściwościami narkotycznymi — nasennymi.

Najbardziej znanym przedstawicielem grupy ketonów jest:

ACETON — *ACETONUM*

Dwumetyloketon. Propanon. $CH_3—CO—CH_3$

C_3H_6O

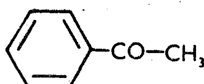
Ciecz o charakterystycznym zapachu. Temp. wrzenia 56,1°.

Ulega łatwo resorpcji z przewodu pokarmowego i z dróg oddechowych w postaci par. Działa silniej narkotycznie aniżeli alkohol etylowy. Występuje w winach starych, w których z biegiem czasu zmniejsza się ilość wyższych alkoholi, a zwiększa się ilość estrów, aldehydów i ketonów. Dlatego stare wina działają silniej narkotycznie aniżeli młode. Zastosowania terapeutycznego aceton nie znalazł ze względu na to, że jest stosunkowo silnie toksyczny. Ma on znaczenie tylko jako rozpuszczalnik i jako surowiec do fabrykacji wielu leków, np. sulfonali.

Wśród ketonów pewne znaczenie miał:

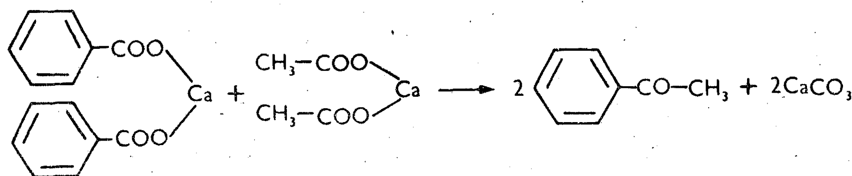
HYPNON

Acetofenon. Acetylobenzen. Fenylometyloketon.



C_8H_8O

Otrzymuje się go przez suchą destylację benzoesanu wapniowego i octanu wapniowego:



Obecnie otrzymuje się go reakcją Friedel-Craftsa, działając chlorkiem acetylu na benzen w obecności chlorku glinowego:



$$CH_3COCl + C_6H_6 \rightarrow CH_3—CO—C_6H_5 + HCl$$

Preparat ten miał zastosowanie w lecznictwie jako hipnotyk, jednakże został wycofany z powodu znacznej toksyczności.

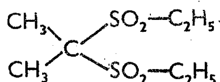
Do leków pokrewnych zalicza się również:

d. Sulfonale

Sulfonale można uważać za pochodne ketonów, powstałe przez zastąpienie atomu tlenu grupy karbonilowej dwiema resztami sulfonowymi. Typowym przedstawicielem tej grupy leków jest:

SULFONAL — *SULPHONAL*

Dwuetylosulfonodwumetylometan.




$C_7H_{16}O_4S_2$

Biały, krystaliczny proszek o temperaturze topnienia 124—126°. W wodzie rozpuszcza się trudno (1 : 365), łatwiej w alkoholu (1 : 60).

Otrzymany w r. 1885, do lecznictwa został wprowadzony przez Baumanna w r. 1888. Przez wiele lat był to jeden z najbardziej używanych leków nasennych. Obecnie znaczenie sulfonali znacznie zmalało, ponieważ znaleziono inne dogodniejsze i lepsze środki nasenne. Wadą sulfonali jest ich powolna resorpcja, przez co efekt terapeutyczny występuje dopiero po upływie kilku godzin. Wydalane są również bardzo powoli i dlatego ich działanie może trwać jeszcze następnego dnia.

e. Amidy

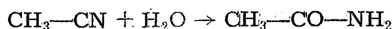
Podstawienie atomów wodoru w amoniaku grupami alkilowymi prowadzi do związków znanych pod nazwą amin. Zastąpienie tychże wodorów resztami kwasowymi prowadzi do amidów. Prostym amidem jest acetamid powstały pod działaniem bezwodnika lub chlorku octowego na amoniak:


$$CH_3—COCl + 2NH_3 \rightarrow CH_3—CO—NH_2 + NH_4Cl$$

Amidy można otrzymać przez ogrzewanie organicznych soli amonowych:


$$CH_3—CO—ONH_4 \rightarrow CH_3—CO—NH_2 + H_2O$$

albo przez uwodnienie cyjanków:


$$CH_3—CN + H_2O \rightarrow CH_3—CO—NH_2$$

Zależnie od ilości podstawionych atomów wodoru w amoniaku otrzymuje się amidy pierwszorzędowe, drugorzędowe i trzeciorzędowe.

Wodór grupy amidowej może być podstawiony alkilem; wówczas powstają amidy mieszane, np. etyloacetamid: $CH_3—CO—NH—CH_2—CH_3$.

Amidy mają duże znaczenie w lecznictwie. Wiele z nich ma właściwości obniżania temperatury ciała i łagodzenia bólu. Są więc to ciała antypiretyczne i analgetyczne.

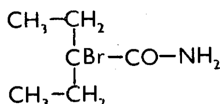
Inne z tych pochodnych mają mniej lub więcej wyraźne właściwości hipnotyczne (nasenne).

Właściwości fizjologiczne tych związków są spowodowane obecnością w ich cząsteczce grupy amidowej. Zależnie od tego, czy grupa ta jest związana z łańcuchem szeregu alifatycznego, czy też z resztą związku aromatycznego, dominujące właściwości fizjologiczne będą natury hipnotycznej w pierwszym przypadku i antypiretycznej w przypadku drugim.

Do alifatycznych amidów mających właściwości hipnotyczne należą:

NEURONAL

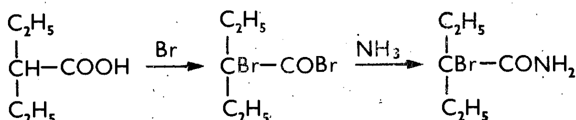
Dwuetylobromoacetamid.



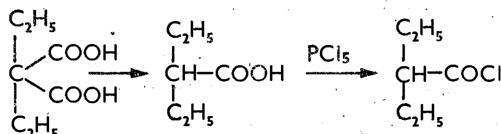
$C_6H_{12}NOBr$

Biały, krystaliczny proszek o zapachu kamforowym i gorzkim smaku. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu, eterze. Temp. topn. 66°. Pod wpływem ciepła ulega rozkładowi.

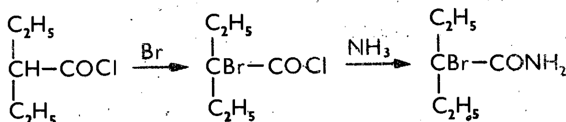
Otrzymuje się go z kwasu dwuetylooctowego, który działaniem trójbromku fosforu w obecności nadmiaru bromu przeprowadza się w bromek dwuetylobromooctowy, a ten działaniem suchego gazowego amoniaku — w odpowiedni amid:



W przemyśle neuronal otrzymuje się z kwasu dwuetylomalonowego, który podgrzany traci cząsteczkę CO_2 i przechodzi w kwas dwuetylooctowy, ten zaś pod wpływem pięciochlorku fosforu przekształca się w chlorek dwuetyloacetylowy:



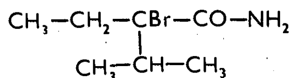
Otrzymany chlorek kwasowy przeprowadza się w odpowiedni amid, podobnie jak w metodzie poprzedniej:



Jest to środek uspokajający i nasenny. Podaje się go doustnie w dawce 0,25 do 0,5 g.

NEODORM

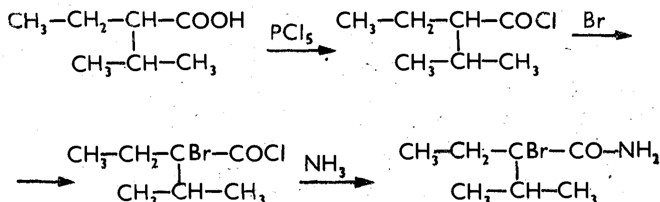
Amid kwasu α-izopropylo-α-bromomasłowego. α-Bromo-α-izopropylobutyloamid. α-Izopropylo-α-bromo-α-etyloacetamid.



$C_7H_{14}NOBr$

Biały, krystaliczny proszek o zapachu i smaku miętowym. Słabo rozpuszcza się w wodzie, bardzo łatwo w alkoholu, eterze. Temp. topn. 50°.

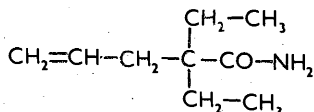
Otrzymuje się go z kwasu α-izopropylomasłowego metodą analogiczną do opisanej przy neuronalu:



Jest to środek nasenny i uspokajający. W ustroju ulega rozkładowi, o czym świadczy obecność bromu w moczu. Podaje się go doustnie w dawce 0,3 do 0,6 g.

NOWONAL

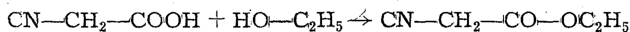
Novonal. Dwuetyloalliloacetamid.



$C_9H_{17}NO$

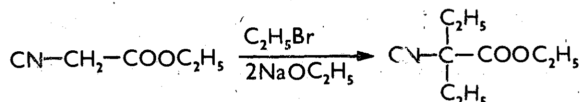
Biały, krystaliczny proszek rozpuszczalny w wodzie, alkoholu, eterze. Temp. topn. 75°.

Otrzymuje się go z kwasu cyjanooctowego, który działaniem alkoholu i kwasu siarkowego przeprowadza się w ester cyjanooctowy.

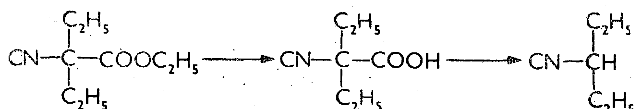


$$CN—CH_2—COOH + HO—C_2H_5 \rightarrow CN—CH_2—CO—OC_2H_5$$

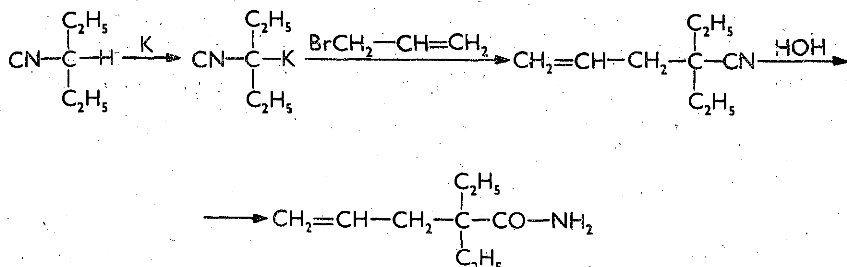
Atomy wodoru grupy $—CH_2—$ kwasu cyjanooctowego zachowują się tak samo jak w kwasie malonowym: można je łatwo zastąpić grupami etylowymi. Otrzymuje się wtedy ester etylowy kwasu dwuetylocyjano-octowego:



Ester ten ogrzany z ługiem sodowym ulega łatwo rozkładowi, wydziela cząsteczkę CO_2 i przechodzi w nitryl dwuetylooctowy:



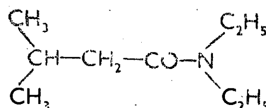
Dwuetyloacetonitryl poddany działaniu potasu metalicznego w roztworze suchego eteru daje sól potasową, na którą działa się bromkiem allilowym. W ten sposób powstaje dwuetyloalliloacetonitryl, który w alkalicznym roztworze ulega częściowej hydrolizie dając nowonal:



W ustroju nowonal ulega łatwo rozkładowi; jest on środkiem nasennym i uspokajającym. Podaje się go doustnie w dawkach 0,5 do 1 g, jako środek nasenny oraz w dawce 0,25 do 0,5 g, jako środek uspokajający.

WALIL — *VALYL*

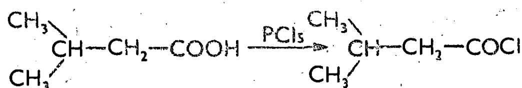
Valimyl. Dwuetyloamid kwasu izowalerianowego.

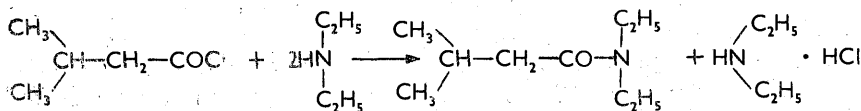


$C_9H_{19}NO$

Bezbarwna ciecz o swoistym zapachu. Temp. wrzenia 210°. Rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, eterze.

Otrzymuje się go z kwasu izowalerianowego, który przekształca się najpierw w chlorek kwasowy działaniem pięciochlorku fosforu, a następnie otrzymany chlorek poddaje się działaniu dwuetyloaminy:

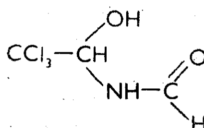




Związek ten działaniem swym przypomina nalewkę kozłkową; jest to środek uspokajający i nasenny. Podaje się go doustnie w dawce 2,0 g jako środek uspokajający.

CHLORALAMID

Chloralum formamidatum. Chloramid. Chloralformamid.

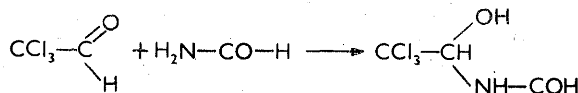




$C_3H_4NO_2Cl_3$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słabo gorzkim. Trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu i eterze. Temp. topn. 114°.

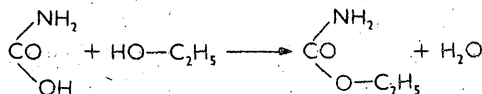
Związek ten powstaje przez kondensację równocząsteczkowych ilości bezwodnego chloralu i amidu kwasu mrówkowego:



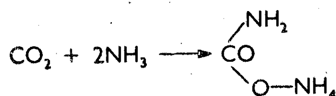
Jest to lek obdarzony właściwościami nasennymi i analgetycznymi. Stosuje się go jako namiastkę chloralu. Podaje się doustnie w dawce 1 do 3 gramów.

f. Uretany

Połączenie grupy aminowej, obdarzonej zdolnościami podwyższania ciśnienia krwi i pobudzania ośrodka oddechowego, ze związkiem o działaniu narkotycznym może dać leki o właściwościach nasennych. Myśl tę zrealizował Schmiedeberg, syntetyzując ester kwasu karbaminowego. Jako aminę Schmiedeberg wybrał kwas karbaminowy, który zestryfikował alkoholem etylowym:



Związki tego rodzaju otrzymuje się działaniem suchego dwutlenku węgla na suchy gazowy amoniak. W tych warunkach powstaje karbaminian amonowy:



Jest to sól hipotetycznego kwasu karbaminowego, wywodzącego się z kwasu węglowego HO—CO—OH, w którym jedna grupa wodorotle-

nowa zastąpiona została grupą aminową. W kwasie tym wodór grupy kwasowej może być podstawiony alkilem — zestryfikowany. Otrzymuje się wówczas estry kwasu karbaminowego, zwane uretanami.

W wyniku syntezy Schmiedeberga otrzymano karbaminian etylowy — uretan etylowy.

Uretany szeregu alifatycznego obdarzone są właściwościami nasennymi i uspokajającymi; są one nieszkodliwe dla zdrowia.

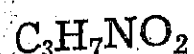
Uretany mieszane posiadają właściwości antypiretyczne. Wprowadzenie grupy dwuetyloaminowej do rodnika etylowego uretanu aromatycznego prowadzi do produktów o działaniu miejscowo znieczulającym.

Z uretanów o działaniu nasennym i uspokajającym w lecznictwie stosujemy następujące:

URETAN — *URETHANUM*

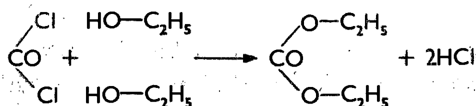
Karbaminian etylowy. *Aethylium carbaminicum*. Uretan etylowy. *Urethanum aethylicum*. Ester etylowy kwasu karbaminowego. (FP III).


$H_2N—CO—OC_2H_5$

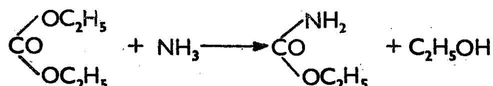

$C_3H_7NO_2$

Bezbarwne kryształy lub biały, krystaliczny proszek bez zapachu lub o słabym zapachu i słonawym, chłodzącym smaku. Rozpuszcza się w 0,5 części wody, w 0,6 części spirytusu, 1 części eteru, 1,5 części chloroformu, 3 częściach gliceryny. Temp. topn. 48—50°.

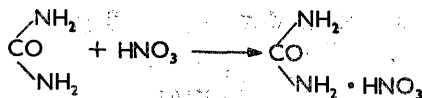
Otrzymuje się go działaniem tlenochlorku węgla — fosgenu na alkohol etylowy:



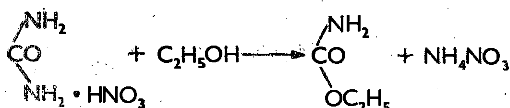
Na otrzymany w tej reakcji węglan dwuetylowy działa się amoniakiem:



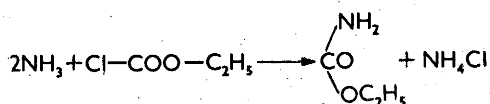
Uretan można otrzymać również działaniem kwasu azotowego na mocznik:



Powstały azotan mocznika przekształca się w uretan przez ogrzanie z alkoholem etylowym:



Można go również otrzymać działaniem chloromrówczanu etylowego na amoniak:

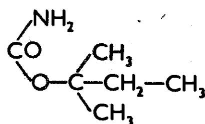


Uretan etylowy jest wyraźnym środkiem nasennym. W dawce terapeutycznej nie wywiera szkodliwego działania ubocznego na oddech i krwiobieg. Działanie jego u dorosłych nie jest dość pewne, u dzieci natomiast jest skuteczne. Poza tym ma on właściwości ułatwiania rozpuszczania się niektórych związków, jak np. zasadowego chlorowodorku chininy i anestezyny. Podaje się go doustnie w dawce 1 do 2 mg. Ma on również zastosowanie w leczeniu białaczek.

Poza uretanem etylowym w lecznictwie stosuje się inne pochodne kwasu karbaminowego. Do nich należą:

APONAL

Uretan metylopropylokarbinolowy. Karbaminian amylenu. Ester karbaminowy trzeciorzędowego alkoholu amylowego.

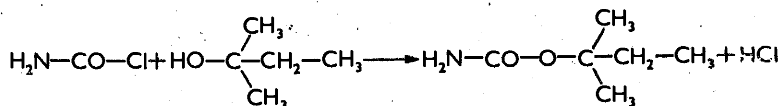




$C_6H_{13}NO_2$

Biały, krystaliczny proszek o zapachu kamforowym. Nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w alkoholu, eterze, chloroformie, olejach. Temp. topn. 86°.

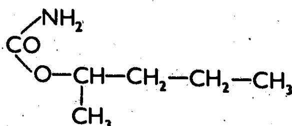
Otrzymuje się go z chlorku karbaminowego, działając wodzianem amylenu:



Jest to środek nasenny, namiastka wodzianu amylenu o przyjemniejszym smaku. Podaje się go w dawce 1 do 2 g.

HEDONAL

Uretan metylopropylokarbinolowy.

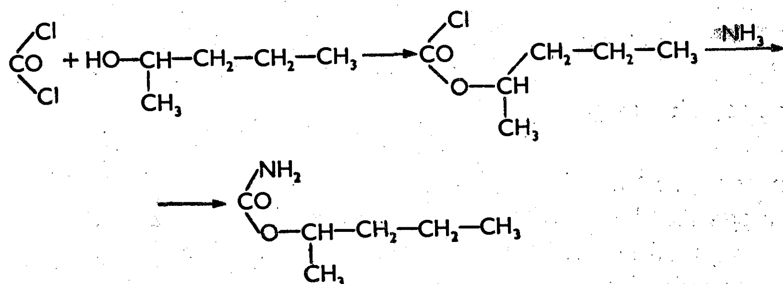




$C_6H_{13}NO_2$

Bezbarwne kryształy lub biały, krystaliczny proszek o zapachu przypominającym mentol. Rozpuszcza się w 128 częściach wody, łatwo rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych. Temp. topn. 79°.

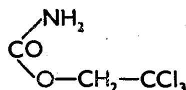
Otrzymuje się go działaniem tlenochlorku węgla na metylopropylokarbinol. Otrzymany ester pod wpływem amoniaku przekształca się w hedonal:



Środek nasenny o silniejszym działaniu aniżeli uretan etylowy. Podaje się go doustnie w dawkach 0,5 do 1,0 g cztery razy dziennie.

WOLUNTAL

Trójchloroetylouretan.



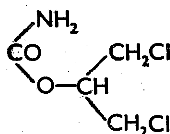
$C_3H_4NO_2Cl_3$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku lekko gorzkim, powoduje na języku słabe uczucie znieczulenia. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w acetonie, alkoholu, eterze, benzenie. Temp. topn. 64°.

Lek nasenny, podawany w dawce 0,5 do 1 g.

Woluntal w połączeniu z piramidonem daje związek równocząsteczkowy o działaniu przeciwbólowym, spotykany w lecznictwie jako Compral.

URETAN DWUCHLOROIZOPROPYLOWY SYMETRYCZNY



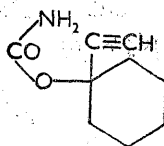
$C_4H_7NO_2Cl_2$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu, chloroformie, eterze, glicerynie i olejach. Temp. topn. 82°.

Środek nasenny i uspokajający, podaje się go w dawce 0,5 do 1 g.

ETHINAMATE

Valamin. Valmid. Karbaminian 1-etinylocykloheksylu.



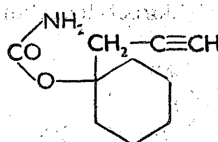
$C_9H_{13}NO_2$

Biały proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu, słabo — w wodzie.

Lek nasenny, łatwo resorbowalny z przewodu pokarmowego, w ustroju szybko ulega rozkładowi. Podaje się go doustnie w dawce 0,4 do 0,8 g na pół godziny przed snem. Stosowany jako środek nasenny, dobrze znoszony i nie mający działania analgetycznego, antypiretycznego ani diuretycznego.

MERINAX

Karbaminian (1,2-propynylo)-cykloheksanolowy.

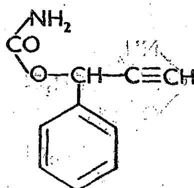


$C_{10}H_{15}NO_2$

Niebarbiturowy środek nasenny, uspokajający i przeciwdrgawkowy. Nie ma działania ubocznego. Podaje się go doustnie w dawce 50 do 100 mg jako środek nasenny.

NIRVOTIN

Karbaminian etinylofenylokarbinolu.



$C_{10}H_9NO_2$

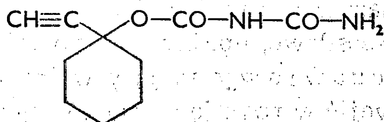
Środek nasenny, pokrewny preparatowi Ethinamate, stosowany przy bezsenności spowodowanej różnymi przyczynami. Podaje się go doustnie w dawce 0,3 do 0,6 g lub doodbytniczo w dawce 0,8 g.

g. Pochodne kwasu alofanowego

Z pochodnych kwasu alofanowego: $H_2N—CO—NH—COOH$ o właściwościach nasennych, w lecznictwie stosujemy:

DOLCENTAL

Docental. Ester etinylocykloheksylowy kwasu alofanowego. Alofanian 1-etinylocykloheksylowy.



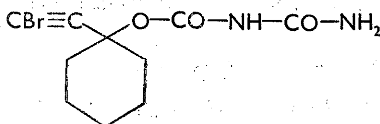

$C_{10}H_{14}N_2O_3$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu i smaku.

Szybko działający środek nasenny o 10-krotnie silniejszym działaniu od preparatu Ethinamate i mniej od niego toksyczny. Stosuje się go jako lek nasenny. Podaje się doustnie w dawce 0,4 do 0,8 g. Dawka ta wywołuje sen trwający 6 godzin, a po obudzeniu się nie ma ociężałości i zamroczeń.

REPOCAL

Ester 1-bromoetinylo-1-cykloheksylowy kwasu alofanowego. Alofanian 1-bromoetinylocykloheksylowy.




$C_{10}H_{13}N_2O_3Br$

Pochodna bromowa dolcentalu o właściwościach nasennych i uspokajających.

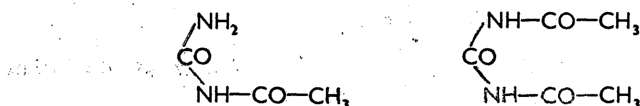
h. Ureidy

Uretany są pochodnymi kwasu karbaminowego, powstałego z kwasu węglowego przez zastąpienie jednej grupy wodorotlenowej grupą aminową. W przypadku podstawienia obu grup wodorotlenowych kwasu węglowego dwiema grupami aminowymi powstaje bardzo ważny związek — m o c z n i k — k a r b a m i d.

Sam mocznik nie ma właściwości nasennych, jego znaczenie w lecznictwie jest inne. Wśród jego pochodnych stosujemy wielką liczbę związków o właściwościach nasennych.

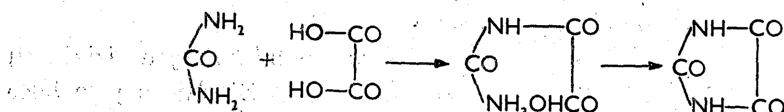
Wodory grup aminowych mocznika mogą być zastąpione rodnikami kwasowymi. Powstają wówczas związki zwane ureidami. Jeżeli na mocz-

nik działa się chlorkiem kwasowym, np. chlorkiem acetylu, wówczas powstaje jednoureid — acetylomocznik. Podstawienie dwóch wodorów przy dwóch różnych grupach aminowych prowadzi do dwuureidu, np. dwuacetylomocznika:



Ten typ związków nazywamy ureidami o łańcuchu otwartym.

Stosując kwasy dwuzasadowe, np. kwas szczawiowy, otrzymuje się najpierw kwas uroszczawiowy mający wolną jedną grupę kwasową, która następnie może wejść w reakcję z drugą grupą aminową — powstaje wówczas ureid o łańcuchu zamkniętym — kwas parabanowy:



Te pochodne mocznika: ureidy o łańcuchu otwartym i zamkniętym mają szerokie zastosowanie w lecznictwie.

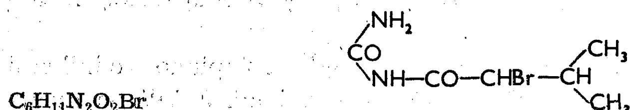
Ureidy o łańcuchu otwartym, po wprowadzeniu do ich cząsteczki atomu bromu, dają szereg pochodnych obdarzonych właściwościami nasennymi. Działanie to zależy od położenia atomu bromu w cząsteczce, a mianowicie: brom w pozycji α daje związki o silniejszym działaniu nasennym, w innych natomiast pozycjach działanie to słabnie aż do całkowitego zaniku.

Prace Fourneau i Florence nad pochodnymi ureidów α-bromopochodnych kwasów walerianowych dowiodły, że rozgałęzienie łańcucha ma wyraźny wpływ na właściwości nasenne; właściwości te wzrastają w miarę rozgałęziania się łańcucha. Poza tym zaznacza się wyraźny wpływ rodzaju podstawnika: obecność rodnika nienasyconego, np. allilowego, zwiększa znacznie pierwotną aktywność. Jednakże ureidy pochodne kwasu β-fenyloakrylowego, czyli cynamonowego, $C_6H_5—CH{=}CH—COOH$ są słabymi środkami nasennymi.

Przedstawicielami ureidów o łańcuchu otwartym, mających właściwości nasenne, stosowanymi w lecznictwie są:

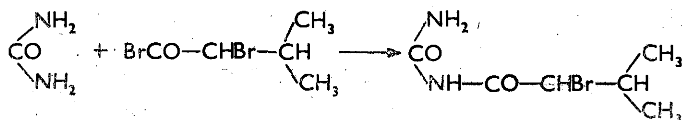
BROMURAL — *BROMURALUM*

Bromol. Bromoizowalerianylomocznik. Bromoizowalerianylokarbamid. *Carbamidum bromisovalerylicum.* (FP III).



Biały, krystaliczny proszek o słabym zapachu i słabym gorzkim smaku. Trudno rozpuszcza się w wodzie (1 : 450), w wodzie gorącej rozkłada się, rozpuszcza się w spirytusie (1 : 17), łatwo rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 145—150°.

Otrzymuje się go działaniem bromku α-bromoizowalerylowego na mocznik:



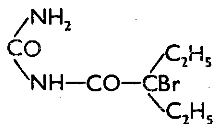
Jest to środek powodujący szybkie zaśnięcie. Działanie jego, jak i wszystkich ureidów o łańcuchu otwartym, zależy od całej nie rozłożonej cząsteczki, a nie od odczepionego wolnego bromu. W ustroju związki te ulegają szybkiemu rozkładowi, wskutek czego i ich działanie jest stosunkowo krótkotrwałe, a następnego dnia nie pozostawiają żadnego ubocznego skutku.

Dodatek piramidonu do bromuralu w stosunku 1 cząsteczka piramidonu i 4 cząsteczki bromuralu może spowodować czterokrotny wzrost działania nasennego.

Bromural stosowany jest jako lek uspokajający; podaje się go w dawce 0,3 g; stosowany bywa również jako środek nasenny, wówczas podaje się go w dawce 0,6 do 0,9 g.

KARBROMAL — *CARBROMALUM*

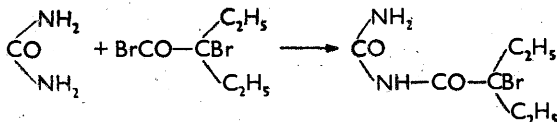
Adalina. Bromadal. Nyctal. Somnalin. α-Bromodwuetyloacetylomocznik. *Carbamidum bromdiaethylacetylicum*. Bromodwuetyloacetylomocznik. (FP III).



$C_7H_{13}N_2O_2Br$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu i niemal bez smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w 170 częściach wody wrzącej, w 23 częściach spirytusu. Łatwo rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Temp. topn. 116—119°.

Otrzymuje się go działaniem bromku bromodwuetyloacetylowego na mocznik:



Jest to słaby środek nasenny, podawany w dawce 0,5 g do 1 g. W dawce 0,025 jest on środkiem uspokajającym.

Budowa tego związku potwierdza spostrzeżenie, że z rozgałęzieniem łańcucha wzrasta działanie nasenne. Adalina jest lekiem nasennym, natomiast izomeryczny ureid α-bromokaproilomocznik, związek o prostym łańcuchu, właściwości nasennych wcale nie posiada:

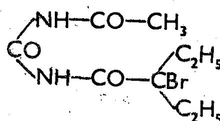


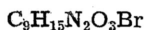
$$H_2N—CO—NH—CO—CHBr—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$$

Z innych pochodnych tego szeregu na uwagę zasługują:

ABAZYNA — *ABASIN*

Acetyloadalina. Acetylokarbromal. Acetylobromodwuetyloacetylomocznik.





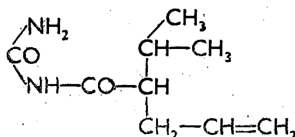
$C_9H_{15}N_2O_3Br$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku lekko gorzkim. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu, eterze, acetonie. Temp. topn. 109°. Podaje się doustnie w dawkach 0,5 g.

Otrzymuje się ją przez acetylowanie adaliny.

SEDORMID

Izopropyloalliloacetylomocznik.



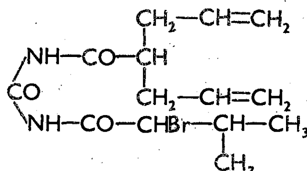


$C_9H_{17}N_2O_2$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku lekko gorzkim. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu. Temp. topn. 194°. Środek uspokajający w dawce 0,25 g, nasenny w dawce 0,5 g.

DORMEN

Dwualliloacetylobromoizowalerylomocznik.





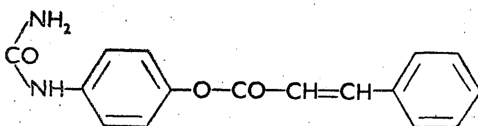
$C_{14}H_{21}N_2O_3Br$

Biały, krystaliczny proszek o smaku gorzkim. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu, chloroformie, eterze.

Otrzymuje się go działaniem chlorku dwualliloacetylowego na bromural. Środek nasenny i analgetyczny. Podaje się go doustnie w dawce 0,2 do 0,4 g na pół godziny przed snem.

ELBON

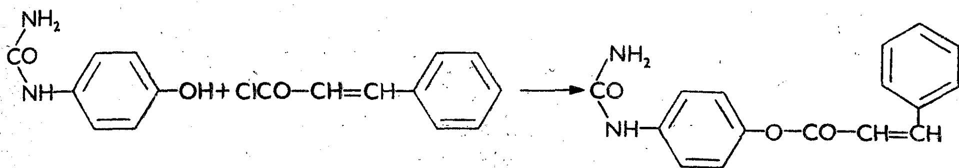
Cynamoilo-p-hydroksyfenylomocznik.



$C_{16}H_{14}N_2O_3$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu i eterze. Temp. topn. 204°.

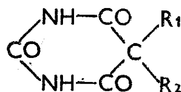
Otrzymuje się go działaniem p-hydroksyfenylomocznika w roztworze alkalicznym na roztwór chlorku cynamoilu:



Antyseptyk i antypiretyk, podawany w dawce 3 do 4 g dziennie.

i. Barbiturany — Barbitale

Barbiturany albo barbitale są to pochodne kwasu barbiturowego i należą do grupy ureidów o łańcuchu zamkniętym. Otrzymuje się je przez kondensację mocznika z kwasem malonowym:



Barbitale mają działanie nasenne lub narkotyczne. Wśród tych pochodnych spotykamy również leki o działaniu przeciwpadaczkowym. Związki te w ustroju stosunkowo trudno ulegają rozkładowi, wskutek czego pozostają w nim przez dłuższy czas. Powolny rozkład pochodnych kwasu barbiturowego powoduje, że leki te działając całą cząsteczką wpływają na przedłużenie i pogłębienie snu.

Grupa metylenowa kwasu barbiturowego może przyłączyć dwa podstawniki, przeto wprowadzone hipnofory mogą być jednorodne — identyczne lub różnorodne, dając leki nasenne o różnej aktywności. Stwarza to możliwość stopniowania działania nasennego przez odpowiedni dobór grup

hipnoforowych. Dowolne wprowadzanie grup alifatycznych, aromatycznych lub aminowych do cząsteczki kwasu barbiturowego daje możliwość rozpoznania wpływu poszczególnych grup na działanie farmakodynamiczne, a w tym przypadku na ich właściwości nasenne. Grupa metylowa nie ma żadnego wpływu na działanie, podobnie jak u omówionych sulfonali. Wybitnie aktywna jest grupa etylowa, a najaktywniejsza allilowa. Stwierdzono również, że siła nasennego działania dwupodstawionych asymetrycznie jest wyższa aniżeli u związków symetrycznych. W przypadku, kiedy jednym z podstawników jest grupa etylowa, a drugi rodnik zmieniający się od C_2 do C_9 jest łańcuchem nasyconym prostym lub rozgałęzionym, aktywność i toksyczność wzrastają aż do podstawnika o 5 atomach węgla, następnie maleją. Im dłuższy jest łańcuch, tym osiągnięty sen jest mniej trwały. Na ogół izomery o łańcuchu rozgałęzionym o tej samej liczbie atomów węgla są mniej aktywne niż izomery o łańcuchu prostym, przy czym pochodne o nierównych rozgałęzieniach wyróżniają się większą aktywnością. Rodniki nienasycone mają silniejsze działanie nasenne, aniżeli odpowiednie rodniki nasycone. Reguła ta stosuje się jednak tylko do podstawników zawierających do 5 atomów węgla. Wprowadzenie jednej grupy fenylowej powoduje wzmożenie działania nasennego, a równocześnie zjawiają się właściwości uspokajające ośrodki ruchowe oraz właściwości przeciwpadaczkowe. Wprowadzenie podstawników do jednego z atomów azotu daje związki ulegające w ustroju szybkiemu rozkładowi i wskutek tego pochodne takie nie mają zastosowania jako leki nasenne, lecz jako środki na usnięcie lub jako narkotyki stosowane do wywołania narkozy, przy czym wprowadza się je drogą dożylną.

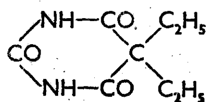
Pod względem czasu trwania działania nasennego barbiturany dzielimy na kilka grup:

1. Leki o działaniu długim.
2. Leki o działaniu pośrednim.
3. Leki o działaniu krótkim.
4. Leki o działaniu ultrakrótkim — są to narkotyki.

Pierwszym środkiem nasennym z grupy barbituranów, a równocześnie do dziś jednym z najważniejszych jest:

WERONAL — *VERONALUM*

Aethinal. Barbital. *Barbitonum.* Dwuetylomalonylomocznik. *Diaethylmalonylcarbamidum.* Kwas dwuetylobarbiturowy. *Acidum diaethylbarbituricum. Urea diaethylmalonylica.* (FP III).

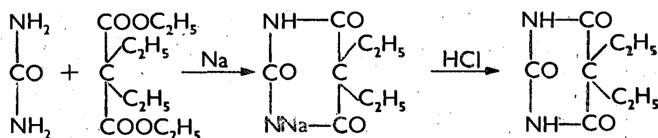




Bezbarwne, przezroczyste, krystaliczne blaszki lub biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkawym smaku. Rozpuszcza się w 180 częściach

wody, w 15 częściach wody wrzącej, łatwo rozpuszcza się w spirytusie 95°, eterze, chloroformie, roztworach wodorotlenków potasowców. Temp. topn. 187—192°.

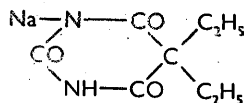
Kwas dwuetylobarbiturowy zsyntetyzowany został w r. 1882 przez Conrada i Guthzeita, do lecznictwa jako lek nasenny wprowadzili go E. Fischer i J. Mering w r. 1903. Otrzymuje się go przez kondensację estru dwuetylowego kwasu dwuetylomalonowego z amoniakiem. Reakcję prowadzi się w roztworze alkoholowym i w obecności sodu metalicznego. W reakcji tej wydzielają się dwie cząsteczki alkoholu etylowego i powstaje ureid o łańcuchu zamkniętym, zawierający jeden atom sodu. Powstaje więc sól sodowa, która przez zakwaszenie kwasem solnym przechodzi w weronal:



Obok trudno rozpuszczalnego weronalu w lecznictwie stosujemy również jego sól sodową:

WERONAL ROZPUSZCZALNY — *VERONALUM SOLUBILE*

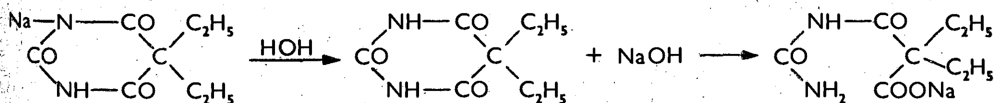
Aethinal-Natrium. Barbitalum solubile. Barbitonum Sodium. Medinal. *Veronal-Natrium.* Dwuetylobarbituran sodowy. *Natrium diaethylbarbituricum. Diaethylmalonylcarbamidnatrium.* (FP III).



$C_8H_{11}N_2O_3Na$

Biały, krystaliczny, bezwonny proszek o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 5 częściach wody zimnej i w 25 częściach wody wrzącej, trudno rozpuszcza się w spirytusie, nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

Preparat ten zawiera 90% weronalu. Wodne roztwory weronalu rozpuszczalnego nie powinny być przechowywane, ponieważ ulegają rozkładowi do soli sodowej kwasu dwuetylomalonylomocznikowego, związku pozbawionego całkowicie działania nasennego:

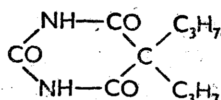


Weronal oraz weronal rozpuszczalny są lekami nasennymi o długotrwałym działaniu. Siła działania weronalu jest dwukrotnie większa aniżeli wodzianu chloralu. W dawkach terapeutycznych nie działa na oddech ani

na serce. Sen następuje po upływie około 30 minut po zażyciu 0,5 g preparatu. Podaje się go doustnie w dawce 0,3 do 0,5 g, weronal rozpuszczalny — w dawce 0,3 g.

PROPONAL

Dwupropylomalonylomocznik. Kwas dwupropylobarbiturowy.



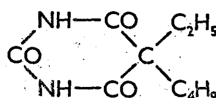


Biały, krystaliczny proszek bez zapachu o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w wodzie wrzącej, łatwo w alkoholu, eterze, chloroformie. Temp. topn. 145°.

Otrzymuje się go z mocznika i estru dwuetylowego kwasu dwupropylomalonowego. Pod względem terapeutycznym ma taką samą siłę działania jak weronal.

BUTOBARBITONE

Butethal. Neonal. Soneryl. Kwas etylo-n-butylobarbiturowy. Butobarbital. Soprigen.





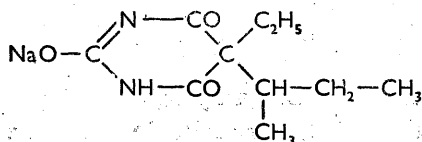
Biały, drobnokrystaliczny proszek o bardzo słabym zapachu i słabogorzkim smaku. Rozpuszcza się w 250 częściach wody przy 20°, w 1 części alkoholu 95°, w 3 częściach chloroformu i w 10 częściach eteru. Rozpuszcza się również w roztworach wodorotlenków alkalicznych i węglanach alkalicznych. Temp. topn. 122—125°.

Otrzymuje się go przez kondensację estru dwuetylowego kwasu etylo-n-butylomalonowego z mocznikiem w obecności alkoksylanu sodowego.

Środek nasenny o działaniu pośrednim. Podaje się go doustnie w dawce 0,1 do 0,2 g.

BUTABARBITAL NATRIUM

Butisol. Sól sodowa kwasu 5-etylo-5-butylo(drugorzędowy)-barbiturowego.



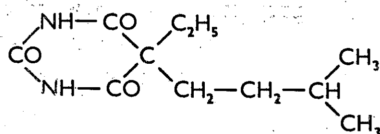


Biały proszek o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, przy czym roztwory wodne mają odczyn alkaliczny, pH od 9 do 10,2. Rozpuszcza się w 7 częściach alkoholu, prawie nie rozpuszcza się w eterze i benzenie. Temp. topn. wolnego kwasu 165—168°.

Podaje się go doustnie, jako lek nasenny o pośrednim działaniu. Dawki 0,045 do 0,2 g, jako lek nasenny; w dawkach 8 do 60 mg stosowany jest jako lek uspokajający.

AMOBARBITAL

Amylobarbitone. Amytal. *Barbamylum.* Kwas 5-etylo-5-izoamylobarbiturowy.



$C_{11}H_{18}N_2O_3$

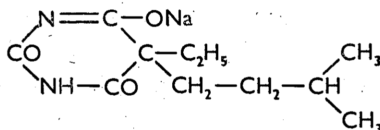
Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku lekko gorzkim. Rozpuszcza się w 1500 częściach wody przy 20°, w 5 częściach alkoholu 95°, w 20 częściach chloroformu, w 6 częściach eteru. Rozpuszcza się również w wodorotlenkach i węglanach alkalicznych. Temp. topn. 156—158,5°.

Otrzymuje się go przez kondensację estru dwuetylowego kwasu etyloizoamylomalonowego z mocznikiem w obecności alkoksylanu sodowego.

Związek ten stosowany jest w lecznictwie również w postaci soli:

AMOBARBITAL SODIUM

Amylobarbitone sodium. Amytal-Natrium. Sól sodowa kwasu etyloizoamylobarbiturowego.



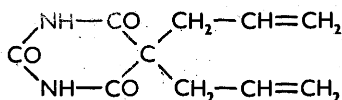
$C_{11}H_{17}N_2O_3Na$

Biały, sypki, granulkowaty proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu, praktycznie nierozpuszczalny w eterze i chloroformie.

Amobarbital jest lekiem nasennym o pośrednim działaniu. Działa trzykrotnie silniej od weronalu. Podaje się go doustnie w dawkach 0,1 do 0,3 g jako środek nasenny lub w dawkach 20 do 40 mg dwa do trzech razy dziennie jako środek uspokajający.

ALLOBARBITAL

Currral. Dial. Dwuallil. *Malilum.* Kwas dwuallilobarbiturowy. *Acidum diallylbarbituricum.* Dwuallilomalonylomocznik. Dwupropenylomalonylomocznik.



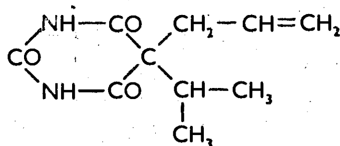
$C_{10}H_{12}N_2O_3$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słabo gorzkim. Słabo rozpuszcza się w wodzie, dobrze w wodzie wrzącej (1 : 40), rozpuszcza się w 12 częściach spirytusu, w 15 częściach eteru. Temp. topn. 171—173°.

Środek nasenny o pośrednim działaniu, czterokrotnie silniejszy od weronalu. Wykazuje jednak przykre działanie uboczne, objawiające się zmniejszoną wydajnością pracy po obudzeniu. Podaje się go doustnie w dawkach 0,1 do 0,2 g jako środek nasenny oraz 50 mg jako środek uspokajający.

APROBARBITAL

Alurate. Numal. Kwas alliloizopropylobarbiturowy. Alliloizopropylomalonylomocznik.



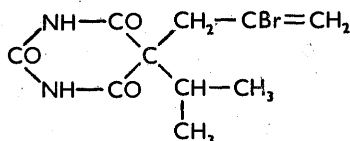
$C_{10}H_{14}N_2O_3$

Biały, drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, o smaku lekko gorzkim. Rozpuszcza się w 350 częściach wody, w 30 częściach wody wrzącej, w 2,5 częściach alkoholu, w 40 częściach chloroformu, w 5 częściach eteru.

Lek nasenny o pośrednim działaniu. Podaje się go doustnie w dawce 0,3 g.

NOCTAL

Kwas β-bromoalliloizopropylobarbiturowy. β-Bromoalliloizopropylomalonylomocznik.



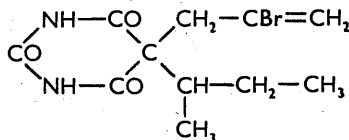
$C_{10}H_{13}N_2O_3Br$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, benzenie, chloroformie, rozpuszcza się w alkoholu, eterze. Temp. topn. 178°.

Środek nasenny o pośrednim działaniu. Jest pięciokrotnie silniejszy jako środek nasenny od weronalu. Podaje się go doustnie w dawce 0,15 do 0,3 g.

BUTALLYLONAL

Pernocton. Sonbutal. Kwas butylo(drugorzędowy)-β-bromoallilobarbiturowy. Butylo-β-bromoallilomalonylomocznik.



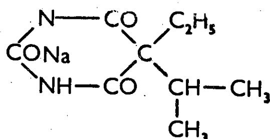
$C_{11}H_{15}N_2O_3Br$

Biały lub o słabożółtym odcieniu drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słabo gorzkim. Rozpuszcza się w 3 częściach spirytusu. Trudno rozpuszcza się w wodzie i chloroformie, alkoholu i eterze. Temp. topn. 131—134°.

Środek nasenny o pośrednim działaniu. Podaje się go doustnie w dawkach 0,2 g.

PROBARBITAL NATRIUM

Ipral sodium. Sól sodowa kwasu 5-etylo-5-izopropylobarbiturowego.



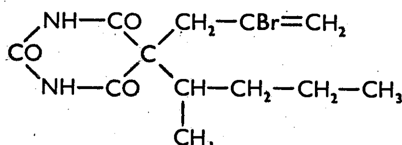
$C_9H_{13}N_2O_3Na$

Biały, higroskopijny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, słabo w alkoholu, nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

Barbituran o pośrednim działaniu. Podaje się go doustnie w dawce 0,25 g na pół godziny przed snem.

RECTIDON

Acidum rectoni. Sigmodal. Kwas metylobutylo-β-bromoallilobarbiturowy. Amylo(drugorzędowy)-β-bromoallilomalonylomocznik.



$C_{12}H_{17}N_2O_3Br$

Biały lub lekkożółtawy krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie i chloroformie. Rozpuszcza się w 20 częściach spirytusu. Temp. topn. 161—163°.

Silny środek nasenny, podawany *per rectum* albo w postaci roztworów stabilizowanych za pomocą antypiryny lub piramidonu, z którymi tworzy związki cząsteczkowe. Dawka jednorazowa 0,5 g.

VINBARBITAL

Vinbarbitone. Delvinal. Kwas 5-etylo-5-(1-metylo-Δ_1-butenylo)-barbiturowy.

```
      N——CO   C2H5
    //     \ /
HO—C        C
    \      / \
     NH——CO   C=CH—CH2—CH3
              |
              CH3
```

$C_{11}H_{16}N_2O_3$

Biały proszek o charakterystycznym zapachu i gorzkim smaku. Bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu, słabo w eterze. Temp. topn. 161—163°.

Otrzymuje się go przez kondensację estru etylowego kwasu etylo-(1-metylo-Δ_1-butenylo)-cyjanooctowego z mocznikiem w izopropanolu. Otrzymaną pochodną iminową hydrolizuje się:

```
NH2   CN CH2—CH3                           NH—C=NH
|     | /                                 /      \   C2H5
CO  + C—C=CH—CH2—CH3   ——→              CO        C/              ——→
|     | |                                 \      / \
NH2   | CH3                                NH—CO    C=CH2—CH2—CH3
      COOC2H5                                       |
                                                    CH3

              NH—CO   C2H5
             /     \ /
   ——→     CO       C
             \     / \
              NH—CO   C=CH—CH2—CH3
                      |
                      CH3
```

Lek nasenny o pośrednim działaniu. Podaje się go doustnie w dawce 0,06 g. Może on jednak wywołać zaburzenia żołądkowe.

TETRALLOBARBITAL

Sandoptal. Kwas allilobarbiturowy. Kwas izobutyloallilobarbiturowy. Izobutyloallilomalonylomocznik.

```
   NH—CO   CH2—CH=CH2
  /     \ /
CO       C
  \     / \
   NH—CO   CH2—CH—CH3
               |
               CH3
```

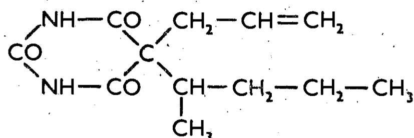
$C_{11}H_{16}N_2O_3$

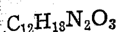
Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu, chloroformie, alkaliach. Trudno rozpuszcza się w wodzie, nieco lepiej w wodzie wrzącej. Temp. topn. 139°.

Barbituran o krótkotrwałym działaniu. Podaje się go na pół godziny przed snem w dawce 0,2 do 0,4 g.

SECOBARBITAL

Quinalbarbiton. Seconal. Kwas 5-allilo-5-(1-metylobutylo)-barbiturowy.





$C_{12}H_{18}N_2O_3$

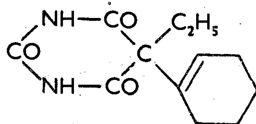
Biały, bezpostaciowy proszek bez zapachu, o słabym gorzkim smaku. Bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie, bardzo łatwo w alkoholu. Temp. topn. 96—100°. Rozpuszczony w 10% roztworze pirydyny w wodzie, po dodaniu roztworu siarczanu miedziowego w tym samym rozpuszczalniku Secobarbital daje fioletowy osad.

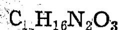
Otrzymuje się go działaniem bromku allilowego na kwas 5-(1-metylobutylo)-barbiturowy w alkoholowo-wodnym roztworze wodorotlenku potasowego.

Jest to barbituran o krótkotrwałym działaniu, bardziej aktywny od barbitalu. Podaje się go doustnie w dawce 0,1 do 0,2 g.

CYCLOBARBITAL

Cyclobarbitone. Cyclohexal. Phanodorm. Czterohydrogardenal. Kwas 5-Δ_1-cykloheksenylo-5-etylobarbiturowy. *Acidum cyclohexenylaethylbarbituricum.* Cykloheksenyloetylomalonylomocznik. (FP. III).

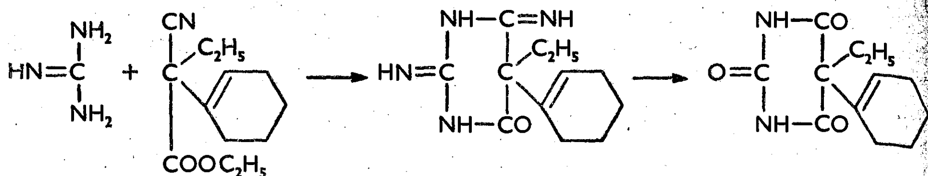




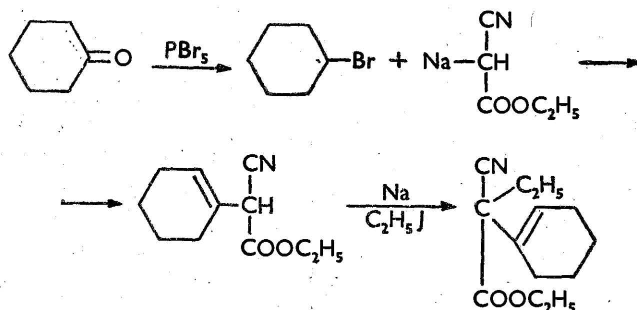
$C_{12}H_{16}N_2O_3$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Trudno rozpuszcza się w wodzie zimnej, lepiej w wodzie gorącej. Rozpuszcza się w 5 częściach spirytusu, 10 częściach eteru. Temp. topn. 171—174°. Nietrwały na powietrzu.

Otrzymuje się go z estru etylowego kwasu Δ_1-cykloheksenyloetylocyjanooctowego działaniem siarczanu guanidyny w obecności etoksylanu sodowego. Powstały w tej reakcji kwas cykloheksenyloetylodwuiminobarbiturowy przekształca się w cyklobarbital działaniem rozcieńczonych kwasów mineralnych:



Potrzebny do tej syntezy ester etylowy kwasu cykloheksenyloetylocyjanooctowy otrzymuje się przez bromowanie cykloheksanonu pięciobromkiem fosforu i działanie otrzymanym bromkiem 1,2-cykloheksanonu na sodową pochodną estru kwasu cyjanooctowego. Otrzymany w ten sposób ester etylowy kwasu cykloheksenylocyjanooctowego etyluje się działaniem sodu metalicznego i następnie jodkiem etylu:



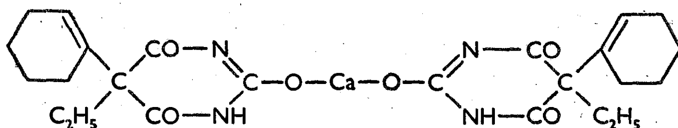
Cyklobarbital można otrzymać również przez katalityczne uwodornienie kwasu fenyloetylobarbiturowego (luminalu) w roztworze alkoholu etylowego w obecności palladu koloidowego.

Jest to lek nasenny o działaniu krótkim, lepszy od luminalu, gdyż łatwo ulega resorpcji i dlatego działanie jego występuje szybciej. W ustroju związek ten ulega rozkładowi, wskutek czego należy do łagodnych środków nasennych niepozostawiających pohipnotycznego działania ubocznego. Stosuje się go jako środek uspokajający i nasenny, zwłaszcza gdy w uśnięciu przeszkadzają niepokój i uczucie strachu. Podaje się go doustnie w dawce 0,2 do 0,4 g.

Uspokajające właściwości cyklobarbitalu zostają wzmocnione przez jony wapniowe i dlatego w lecznictwie stosujemy również tę sól:

FANODORM WAPNIOWY — *PHANODORM-CALCIUM*

Sól wapniowa cyklobarbitalu. *Cyclobarbitalum-Calcium.*



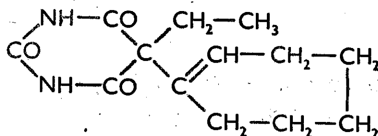

$C_{24}H_{30}N_4O_6Ca$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 70 częściach wody, w 500 częściach alkoholu 90°, bardzo słabo rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

Zastosowanie ma takie samo jak cyklobarbital. Podaje się go doustnie w dawce 0,06 do 0,3 g.

HEPTABARBITAL

Medomin. Kwas 5-(-1-cyklohepten-1-ylo)-5-etylobarbiturowy.



$C_{13}H_{18}N_2O_3$

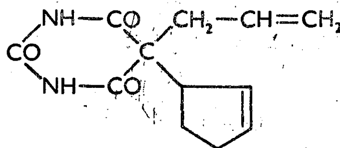
Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Trudno rozpuszcza się w wodzie. Jest trwały na powietrzu i świetle.

Barbituran o krótkotrwałym działaniu. Pierścień siedmioczłonowy w ustroju jest łatwiej zaczepiany, aniżeli pierścień sześcioczłonowy i dlatego związek ten zostaje szybciej odbudowany w ustroju od pochodnych cykloheksanu. Czas trwania działania heptabarbitalu zajmuje pośrednie miejsce pomiędzy cyklobarbitalem a cyklopalem.

Podaje się go drogą doustną w dawce 0,05 do 0,1 g, jako lek uspokajający oraz w dawce 0,2 do 0,4 g jako lek nasenny.

CYCLOPAL

Kwas 5-allilo-5-(2-cyklopentylo)-barbiturowy.

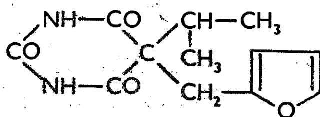


$C_{12}H_{14}N_2O_3$

Barbituran o krótkotrwałym działaniu. Nie ma działania kumulatywnego i nie prowadzi do przyzwyczajenia.

DORMOWIT

Kwas furfuryloizopropylobarbiturowy. Furfuryloizopropylomalonylomocznik.

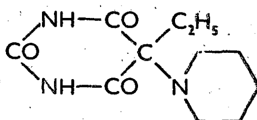


$C_{12}H_{14}N_2O_4$

Działanie tego leku następuje szybko. Sen wywołany trwa od 6 do 8 godzin. Podaje się go drogą doustną w dawce 0,2 do 0,4 g.

ELDORAL

Kwas piperydyloetylobarbiturowy. Piperydyloetylomalonylomocznik.



$C_{11}H_{17}N_2O_3$

Biały proszek trudno rozpuszczalny w wodzie (1 : 600). Rozpuszcza się w alkoholu, eterze. Związek ten ma charakter amfoterowy: rozpuszcza się zarówno w zasadach, jak i w kwasach. W ustroju ulega rozpuszczeniu w kwasie solnym żołądka. Szybko zostaje rozłożony. Stosowany jest jako środek uspokajający, podawany przed i po operacjach oraz przy tyreotoksykozach. Podaje się go doustnie w dawce 0,25 do 0,5 g jako środek uspokajający lub w dawkach 0,5 do 1 g jako lek nasenny.

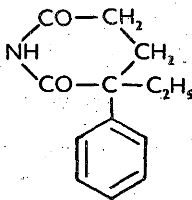
j. Inne środki nasenne

Do tej grupy należy zaliczyć związki o podobnej do barbituranów budowie: zawierają one w pierścieniu dwukrotnie podstawiony atom węgla, przy czym położenie tego atomu węgla ma decydujące znaczenie na działanie związku. Jeżeli ten atom znajduje się w pozycji α do karbonylu grupy iminowej, wówczas otrzymujemy pochodne o działaniu nasennym. Przesunięcie tego atomu w pozycję β powoduje odwrócenie działania: powstają antagonisty barbituranów, stosowane w przypadku zatrucia lekami nasennymi, jako środki budzące.

Do grupy leków nasennych należą tu:

GLUTETHIMID

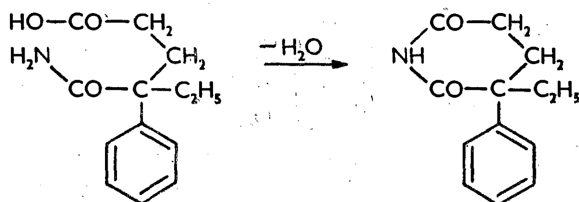
Doriden. Sarodormin. α-Fenylo-α-etyloglutarimid.



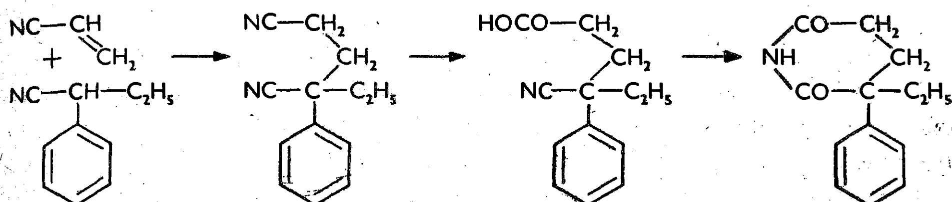
$C_{13}H_{15}NO_2$

Bezbarwne kryształy bez zapachu. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu, eterze, chloroformie. Temp. topn. 85 do 87°.

Otrzymuje się go z amidu kwasu α-fenylo-α-etyloglutarowego:



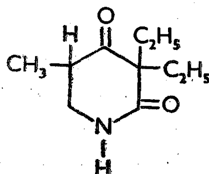
Można go otrzymać również przez kondensację cyjanku etylobenzylowego z nitrylem akrylowym. Powstały dwunitryl poddany hydrolizie alkalicznej przekształca się w odpowiedni kwas i wreszcie w glutetimid:



Lek ten działa podobnie do fenobarbitalu, lecz czas jego działania jest krótszy. W ustroju ulega odbudowie i łatwo wydala się, a więc nie ulega kumulacji. Jest to dobrze znoszony łagodny środek uspokajający i nasenny o bardzo słabej toksyczności. Podaje się go doustnie w dawce 0,5 g przed snem.

METHYPRYLON

Noludar. 3,3-Dwuetylo-5-metylo-2,4-piperydynodion.

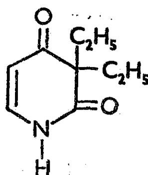


$C_{10}H_{17}NO_2$

Substancja bezbarwna i bez zapachu. Rozpuszcza się w wodzie dając roztwory słabo kwaśne. Temp. topn. 74°.

Związek stosowany jako środek nasenny i uspokajający, dzienny. Podaje się go doustnie w dawce 0,05 do 0,1 g jako środek uspokajający albo w dawce 0,2 do 0,4 g jako lek nasenny.

Benedorm. 3,3-Dwuetyloczterohydropirydyno-2,4-dion.



$C_9H_{13}NO_2$

Związek ten w ustroju ulega daleko idącej odbudowie i z tego względu ma stosunkowo krótkie działanie nasenne, nie pozostawiające po sobie działania ubocznego. Jest to środek na uśnięcie, podaje się go doustnie w dawce 0,2 do 0,4 g. W dawce 0,1 g stosowany jest jako środek uspokajający.

C. LEKI PRZECIWDRGAWKOWE

Drgawki (konwulsje) powstają na skutek nadmiernego pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego. Zależnie od pobudzonej części układu nerwowego mogą powstać dwa typy schorzeń:

1) Drgawki powstające na skutek pobudzenia kory mózgowej wywołują napady padaczki — epilepsji.

2) Drgawki powstające na skutek pobudzenia ośrodków podkorowych wywołują objawy choroby Parkinsona.

W związku z tym leki przeciwdrgawkowe dzielimy na dwie grupy:

1. Leki przeciwpadaczkowe — przeciwepileptyczne.
2. Leki stosowane w chorobie Parkinsona.

1. LEKI PRZECIWPADACZKOWE

Pierwszymi lekami w padaczce były bromki, wprowadzone w r. 1857 przez Lecocka. Pochodne weronalowe wprowadzono w r. 1912 przez Hauptmanna, a hydantoinowe w r. 1938 przez Murrot i Putnama.

Obecnie w padaczce odróżnia się trzy główne postacie:

1. *Grand mal* — charakteryzująca się napadami drgawek z utratą przytomności.
2. *Petit mal* — charakteryzująca się krótkotrwałym okresem zamroczenia bez pobudzenia kory mózgowej.
3. Padaczka psychomotoryczna.

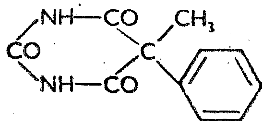
Do leków stosowanych w przypadku *grand mal* należą:

a. Barbiturany

Z tej grupy leków stosowane są:

RUTONAL

Kwas metylofenylobarbiturowy. Metylofenylomalonylomocznik.

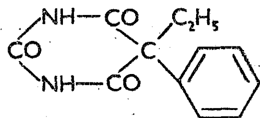


$C_{11}H_{10}N_2O_3$

Biały, krystaliczny proszek o słabo gorzkim smaku. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w 60 częściach alkoholu, rozpuszcza się w eterze i w wodnych roztworach alkaliów. Podaje się go doustnie w dawce 0,06 do 0,2 g.

LUMINAL — *LUMINALUM*

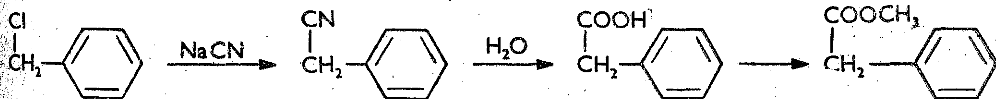
Aephenal. Gardenal. Phenobarbital. *Phenobarbitonum.* Fenyloetylomalonylomocznik. *Phenylaethylmalonylurea.* *Phenylaethylmalonylcarbamidum.* Kwas fenyloetylobarbiturowy. *Acidum phenylaethylbarbituricum.* (FP III).



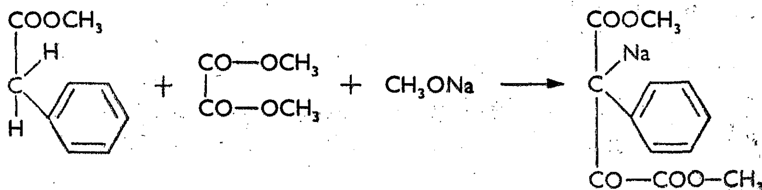
$C_{12}H_{12}N_2O_3$

Biały, bezwonny, krystaliczny proszek o gorzkawym smaku. Rozpuszcza się w 1000 częściach wody, w 40 częściach wody wrzącej, w 10 częściach spirytusu 95°, w 15 częściach eteru, w około 40 częściach chloroformu, w roztworach alkaliów. Temp. topn. 172—175°.

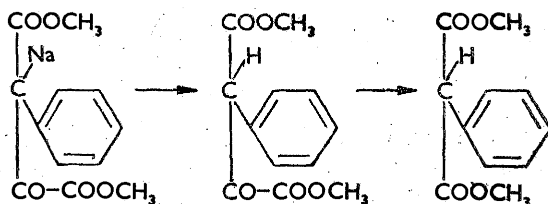
Luminal otrzymuje się z chlorku benzylu i cyjanku sodowego. Otrzymany w ten sposób nitryl fenylooctowy przekształca się w kwas fenylooctowy przez zmydlenie, a następnie powstały kwas estryfikuje się alkoholem metylowym:



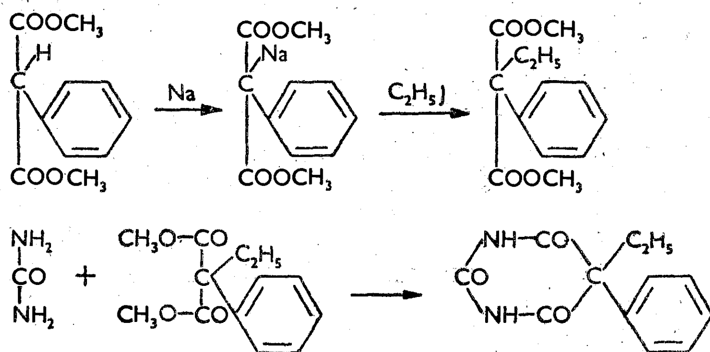
Ester metylowy kwasu fenylooctowego kondensuje się ze szczawianem metylu w obecności alkoholu metylowego i sodu metalicznego:



Otrzymany związek działaniem kwasu siarkowego przeprowadza się w pochodną pozbawioną atomu sodu; powstały produkt ogrzewany w temp. 150—160° pod ciśnieniem 10 mm Hg traci cząsteczkę tlenku węgla i przechodzi w ester dwumetylowy kwasu fenylomalonowego:



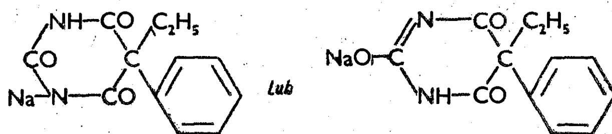
Grupę etylową wprowadza się do otrzymanego kwasu działaniem sodu metalicznego i jodku etylu. W ten sposób otrzymuje się ester dwumetylowy kwasu fenyloetylobarbiturowego, który wreszcie kondensuje się z mocznikiem w warunkach jak przy weronalu:



Luminal jest trudno rozpuszczalny w wodzie i dlatego w wielu przypadkach posługiwać się trzeba jego solą sodową:

LUMINAL ROZPUSZCZALNY — *LUMINALUM SOLUBILE*

Aephenal-Natrium. Gardenal-Natrium. Luminal-Natrium. Phenobarbitalum solubile. Phenobarbitonum Sodium. Phenylaethylmalonylcarbamidonatrium. Fenyloetylobarbituran sodowy. *Natrium phenylaethylbarbituricum.* (FP III).



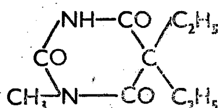
$C_{12}H_{11}N_2O_3Na$

Biały, krystaliczny, higroskopijny, bezwonny proszek o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, w 20 częściach spirytusu, nie rozpuszcza się w eterze.

Luminal jest lekiem nasennym o długotrwałym działaniu. W działaniu nasennym jest silniejszy od weronalu. Ma on poza tym silne działanie przeciwwymiotne oraz właściwości przeciwdrgawkowe. Stosowany jest w leczeniu padaczki *grand mal*. Podaje się go w dawkach 0,03 do 0,120 g. Jako dawkę maksymalną przyjmuje się 0,6 g na 24 godziny.

METHARBITAL

Gemonil. Kwas 5,5-dwuetylo-1-metylobarbiturowy. Dwuetylometylomalonylomocznik.



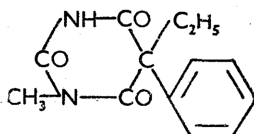
$C_9H_{14}N_2O_3$

Biały, krystaliczny proszek o słabym aromatycznym zapachu. Rozpuszcza się w 830 częściach wody, w 38 częściach eteru, w 23 częściach alkoholu. Temp. topn. 151—155°. Nasycony roztwór wodny ma odczyn słabo kwaśny; pH 5,6—5,7.

Lek o właściwościach przeciwpadaczkowych, stosowany w *grand mal*, podobnie jak fenobarbital, od którego jest jednak mniej trujący i rzadko wywołuje nieprzyjemne działanie uboczne. Podaje się go drogą doustną w dawce 0,1 g trzy razy dziennie. Dawkę w razie potrzeby można zwiększać. Może być użyty w różnych postaciach padaczki, również w *petit mal*. Ma mniejszą siłę działania nasennego od fenobarbitalu.

METHYLPHENOBARBITAL

Barbiphenal. Izonal. Mebaral. Mephobarbital. *Methylphenobarbitone*. Phemitone. Prominal. *Prominalum*. (FP III).



$C_{13}H_{14}N_2O_3$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w spirytusie 95°, w eterze i w chloroformie. Temp. topn. 178 — 181°.

Prominal otrzymuje się w sposób podobny jak fenobarbital. Dla zamknięcia pierścienia w tym przypadku stosuje się metylomocznik zamiast mocznika.

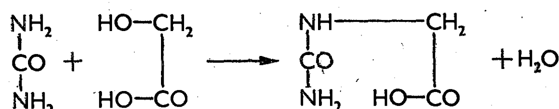
Jest to związek o słabym działaniu nasennym i należy do barbituranów o długotrwałym działaniu. Ma on właściwości uspokajające, a przede wszystkim przeciwdrgawkowe. Jest mniej toksyczny od fenobarbitalu,

przy czym jego działanie jest dłuższe. Podaje się go doustnie w leczeniu padaczki *grand mal* i *petit mal*. Dawki stosowane: 0,06 do 0,2 g.

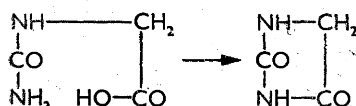
b. Pochodne hydantoiny

Właściwości przeciwpadaczkowe i nasenne występują również u ureidów o łańcuchu zamkniętym, pochodnych hydantoiny.

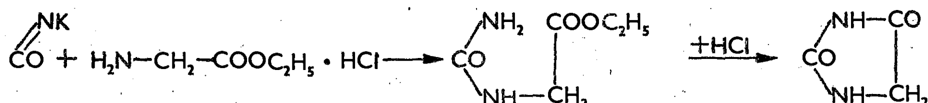
Mocznik kondensowany z kwasem glikolowym daje najpierw ureid o łańcuchu otwartym — kwas hydantoinowy:



Grupa kwasowa powstałego związku reaguje następnie z drugą grupą aminową mocznika, dając ureid o łańcuchu zamkniętym — hydantoinę:



Hydantoinę otrzymuje się przez kondensację chlorowodorku glikokolanu etylu z cyjanianem sodowym lub potasowym. Otrzymany w tej reakcji ester etylowy kwasu hydantoinowego pod działaniem chlorowodoru na gorąco wydziela cząsteczkę alkoholu, po czym następuje zamknięcie pierścienia — powstaje hydantoina:

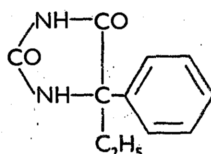


Pochodne alkilowe hydantoiny są obdarzone słabymi właściwościami nasennymi: działanie to zostaje znacznie wzmocnione przez wprowadzenie do cząsteczki rodnika aromatycznego.

Jednym z pierwszych produktów, pochodnych hydantoiny, wprowadzonych do lecznictwa był:

NIRVANOL

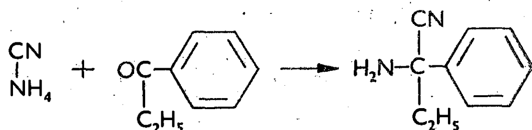
5-Fenylo-5-etylohydantoina.



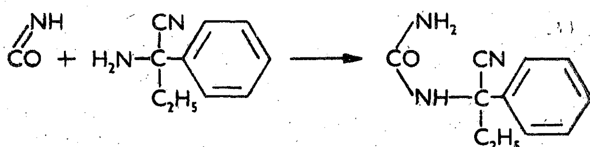
$C_{11}H_{12}N_2O_2$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu i wrzącej wodzie. Temp. topn. 199 — 200°.

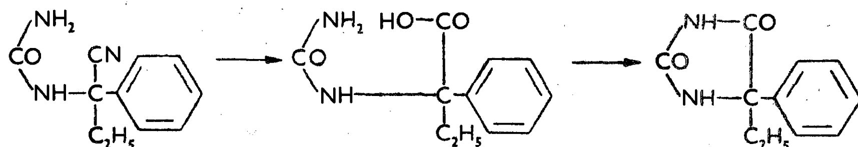
Produkt ten otrzymuje się z ketonu fenyloetylowego za pomocą szeregu reakcji. Działając cyjankiem amonowym na keton fenyloetylowy otrzymuje się nitryloaminę — fenyloetyloaminonitrylometan:



Chlorowodorek otrzymanego nitrylu, do którego dodano cyjanianu potasowego, daje nitryl kwasu fenyloetylohydantoinowego:



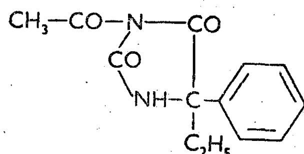
Przez uwodnienie w środowisku kwasu solnego związek ten przekształca się w kwas i zamyka pierścień, dając odpowiedni ureid — nirwanol:



Jest to środek nasenny o silnym działaniu, obdarzony również właściwościami przeciwdrgawkowymi. Długotrwałe jego stosowanie powoduje jednak wystąpienie zaburzeń nerwowych. Nirvanol ma przykre działanie uboczne. Aby usunąć to działanie, wprowadzono do lecznictwa jego acetylową pochodną:

ACETYLO-NIRWANOL

Acetylofenyloetylohydantoina.



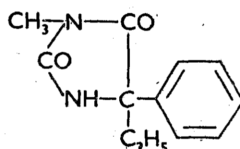
$C_{13}H_{14}N_2O_3$

Biały, krystaliczny proszek. Bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwiej w wodzie gorącej. Rozpuszcza się w alkoholu i eterze. Temp. topn. 177 — 179°.

Nirvanol, jak również jego acetylowa pochodna, są jednak zbyt toksyczne i dlatego zostały wycofane z lecznictwa. Do stosowanych pochodnych hydantoiny należą:

MEZANTOINA — *MESANTOIN*

Methion. 3-Metylonirwanol. 3-Metylo-5-fenylo-5-etylohydantoina.



$C_{13}H_{14}N_2O_3$

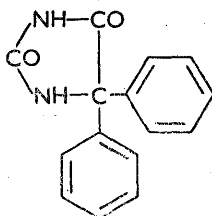
Bezbarwne, błyszczące płytki bez zapachu i smaku. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w 13 częściach spirytusu 95°, w eterze i w roztworach wodorotlenków alkalicznych. Bardzo łatwo rozpuszcza się w chloroformie. Temp. topn. 137—138°.

Otrzymuje się ją przez metylowanie nirwanolu siarczanem dwumetylowym.

Związek ten stosowany jest w postaci sodowej pochodnej w leczeniu padaczki *grand mal*. Podaje się ją w dawce 0,05 do 0,1 g.

DWUFENYLOHYDANTOINA — *DIPHENYLHYDANTOINUM*

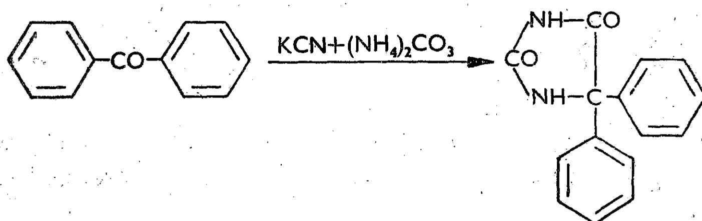
Phenytoin. 5,5-Dwufenylohydantoina.



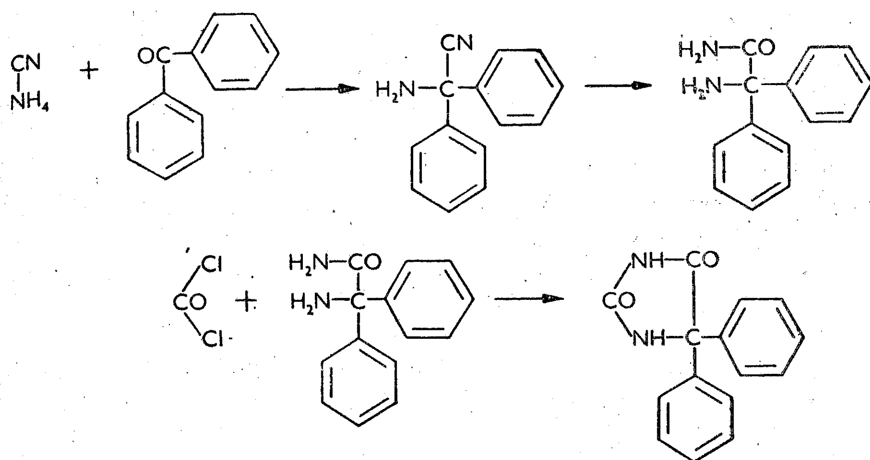
$C_{15}H_{12}N_2O_2$

Biały, mikrokrystaliczny proszek bez smaku. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, nawet na gorąco, rozpuszcza się w alkoholu (1,35%), w eterze, acetonie i w kwasie octowym, słabo rozpuszcza się w chloroformie. Temp. topn. 294—299°.

Otrzymuje się ją przez ogrzewanie benzofenonu, cyjanku potasowego i węglanu amonowego w rozcieńczonym alkoholu:



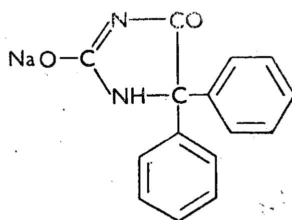
Można ją również otrzymać działaniem cyjanku amonowego na benzofenon. Powstały dwufenyloaminoacetonitryl zmydla się do amidu i następnie działaniem fosgenu przeprowadza w dwufenylohydantoinę:



Dwufenylohydantoina w lecznictwie spotykana jest w postaci soli sodowej, jako:

HYDANTOINAL — *HYDANTOINALUM*

Antisacer. Dilantin. Epanutin. Eptoin. *Phenytoinum sodium*. Solantoin. *Diphenylhydantoinum-Natrium*. Sól sodowa 5,5-dwufenylohydantoiny. (FP III).



$C_{15}H_{11}N_2O_2Na$

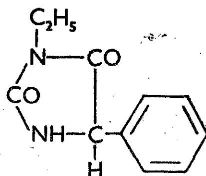
Biały lub kremowy higroskopijny proszek bez zapachu, smaku gorzkiego. Rozpuszcza się w wodzie i spirytusie 95°, praktycznie nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Ulega łatwo rozszczepieniu przez słabe kwasy, np. przez dwutlenek węgla z powietrza.

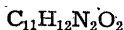
Otrzymuje się go przez dodanie wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i odparowanie do sucha.

Dwufenylohydantoina jak i jej sól sodowa stosowane są w leczeniu padaczki w przypadku *grand mal*. Nie mają one działania nasennego. Podaje się je doustnie w dawce 0,05 do 0,1 g.

PEGANONE

Ethotoin. 3-Etylo-5-fenylohydantoina.

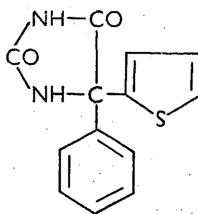


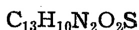

$C_{11}H_{12}N_2O_2$

Stosowany jest w leczeniu padaczki w przypadku *grand mal.* Podaje się go doustnie w dawkach 0,5 g 4 do 6 razy dziennie po jedzeniu.

PHETHENYLATE

Thiantoin. 5-Fenylo-5-(2-tienylo)-hydantoina.




$C_{13}H_{10}N_2O_2S$

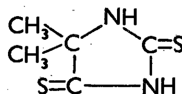
Biały, mikrokrystaliczny, higroskopijny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, w 5 częściach alkoholu, bardzo trudno rozpuszcza się w eterze, prawie nie rozpuszcza się w chloroformie i benzenie.

Stosowany jest w leczeniu padaczki *grand mal.* Podaje się go w dawce 0,13 g dwa lub trzy razy dziennie. Pacjent leczony tym środkiem powinien się znajdować pod stałą kontrolą lekarską.

Właściwości przeciwpadaczkowe występują również u pochodnych tiohydantoiny. Przedstawicielem tej grupy leków jest:

TIOMEDAN — *THIOMEDAN*

Posedrin. Dwumetylodwutiohydantoina.




$C_5H_8N_2S_2$

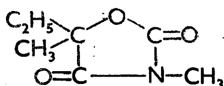
Lek przeciwdrgawkowy mało toksyczny i bezpieczny w użyciu. Stosowany jest w różnych postaciach padaczki. Podaje się go w dawkach 0,2 do 0,4 g. Dzienna dawka maksymalna 0,8 g.

c. Pochodne oksazolidyny

Z tej grupy pochodnych w leczeniu padaczki zastosowanie znalazły następujące związki:

PARAMETADION — *PARAMETHADIONE*

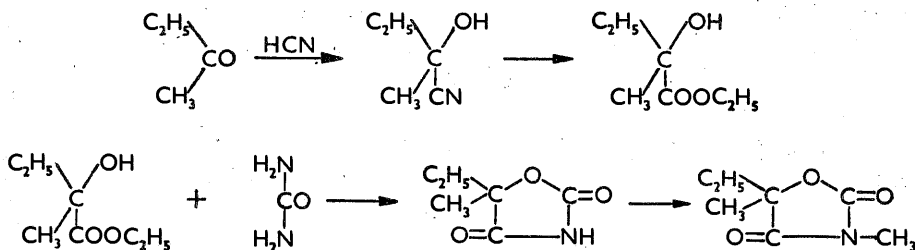
Paradion. 3,5-Dwumetylo-5-etylooksazolidyno-2,4-dion.



$C_7H_{11}NO_3$

Bezbarwna, klarowna ciecz o estrowym zapachu. Trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu. Nasycony wodny roztwór jest lekko kwaśny, pH około 6,4. Temp. wrzenia 101 — 102° przy 11 mm.

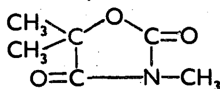
Otrzymuje się go z ketonu metyloetylowego, który kondensowany z cyjanowodorem daje metyloetylohydroksyacetonitryl, który hydrolizowany stężonym kwasem solnym przechodzi w odpowiedni amid, a następnie do odpowiedniego hydroksykwasu. Otrzymany kwas po zestryfikowaniu kondensuje się z mocznikiem w obecności etoksylanu sodowego. Metylowanie odbywa się za pomocą siarczanu dwumetylowego:



Związek ten obdarzony właściwościami przeciwdrgawkowymi stosowany jest w leczeniu padaczki *petit mal*. Podaje się go doustnie 0,9 g w kilku dawkach w ciągu dnia.

TRIMETHADIONE

Tridion. Trimetin. Trimedal. Troxidon. Ptimal. 3,5,5-Trójmetylooksazolidyno-2,4-dion.



$C_6H_9NO_3$

Biały, krystaliczny proszek lub białe granulki o zapachu kamfory. Rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w większości organicznych rozpuszczalników. Temp. topn. 79 — 81°.

Otrzymuje się go w podobny sposób jak parametadion. Wychodzi się w tym przypadku z suchego acetonu.

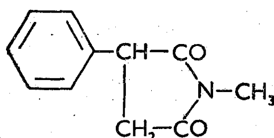
Stosowany jest w przypadkach *petit mal.* Podaje się go w dawce 0,15 do 0,3 g.

d. Pochodne imidu kwasu bursztynowego

Do tej grupy należą:

PHENSUXIMIDE

Milontin. N-Metyloimid kwasu α-fenylobursztynowego.



$C_{11}H_{11}NO_2$

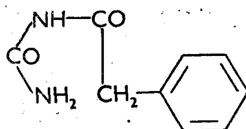
Lek przeciwdrgawkowy, stosowany w leczeniu padaczki postaci *petit mal.* Działa słabiej od tridionu i jest mało toksyczny, jednak daje uboczne reakcje objawiające się nudnościami, wymiotami, oszołomieniem. Podaje się go doustnie w dawkach 0,5 do 1 g dwa do trzech razy dziennie.

e. Inne pochodne

Do leków przeciwdrgawkowych, stosowanych w leczeniu padaczki należą:

FENURON — *PHENURONE*

Phenacemide. Fenyloacetylomocznik. *Phenylacetylurea.*



$C_9H_{10}N_2O_2$

Biały lub kremowobiały krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w spirytusie.

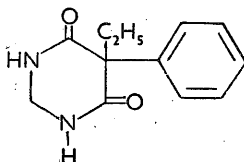
Jest to środek przeciwdrgawkowy, stosowany w leczeniu padaczki w przypadkach *grand mal* i *petit mal.* Ma słabe działanie uspokajające. Ma on poważne działanie uboczne, które może prowadzić do uszkodzenia wątroby, leukopenii, anemii aplastycznej. Z tego względu jego stosowanie wymaga dużej ostrożności. Nie może on być podawany osobom z chorą

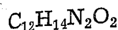
wątrobą lub wrażliwym na ten lek, albo ludziom, którzy wykazywali kiedyś zaburzenia psychiczne.

Podaje się go doustnie w dawkach 0,25—0,5 cztery do pięciu razy dziennie.

MYSOLIN

Primidone. 5-Etylo-5-fenylosześciohydropirymidyno-4,6-dion.




$C_{12}H_{14}N_2O_2$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie, trudno w spirytusie. Temp. topn. 281—282°.

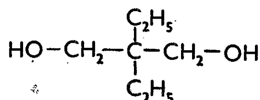
Otrzymuje się go z fenobarbitonu przez elektrolityczną redukcję przy ołowianych elektrodach.

Jest to lek stosowany we wszystkich postaciach padaczki idiopatycznych i pourazowych, szczególnie w *grand mal*. Jest mniej toksyczny od fenobarbitalu.

Podaje się go doustnie w dawkach 0,25 g kilka razy dziennie, przy czym maksymalna dawka dzienna wynosi 1 do 1,5 g. W tych dawkach nie ma on działania nasennego.

PRENDEROL

2,2-Dwuetylopropan-1,3-diol.




$C_7H_{16}O_2$

Lek przeciwpadaczkowy stosowany przede wszystkim w *petit mal*. Podaje się go doustnie w dawkach 0,5 do 2,5 g cztery razy dziennie. Należy do najmniej toksycznych leków przeciwpadaczkowych.

Działanie przeciwpadaczkowe w przypadku *petit mal* ma również sulfonamid o działaniu moczopędnym — D i a m o x.

2. LEKI STOSOWANE W CHOROBIE PARKINSONA

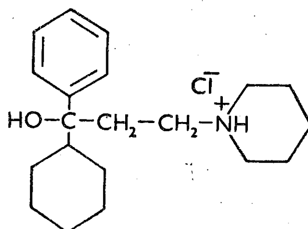
Zaburzenia funkcjonalne w układzie pozapiramidalnym, ważne dla napięcia mięśni, koordynacji ruchów obronnych, równowagi ciała itp. powodują wystąpienie schorzeń znanych jako *paralysis agitans* oraz choroby

Parkinsona. W leczeniu choroby Parkinsona, a ściślej stanów hiperkinetycznych, stosowano środki wywołujące akinezę — bezruch. Do leków tych należą alkaloidy rodziny psiankowatych: skopolamina, atropina, benztropina, omówione w grupie parasympatykolityków.

Do leków stosowanych w chorobie Parkinsona należą:

TRIHEXYPHENIDYL

Artan. Benzhexol. Parkopan. Pipanol. Chlorowodorek 1-fenylo-1-cykloheksylo-3-piperydynopropan-1-olu.

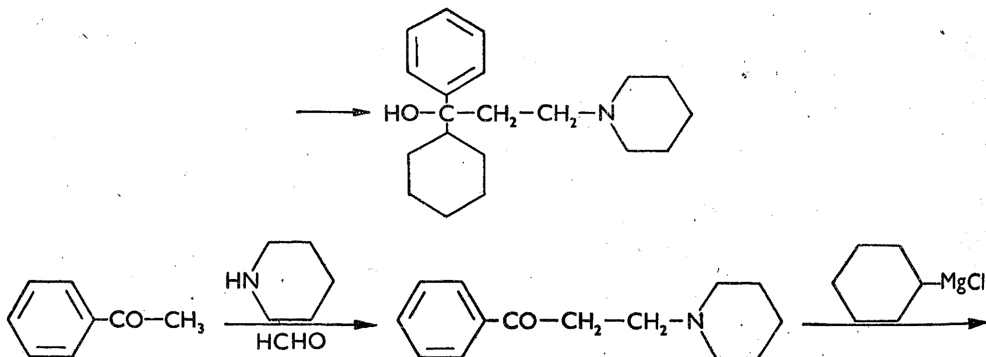


$C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Trudno rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu. 1% wodny roztwór jest słabo kwaśny, ma pH 5,5 do 6,0. Temp. topn. 250° (rozkład).

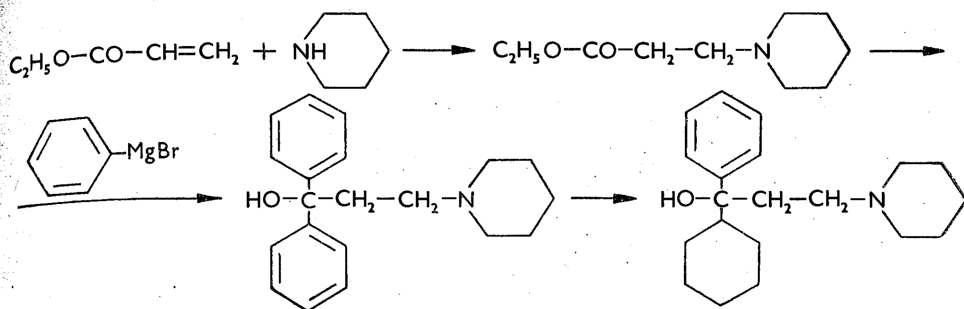
Jest antagonistą acetylocholiny; wprowadzony został do lecznictwa w r. 1949.

Otrzymuje się go z acetofenonu działając chlorowodorkiem piperydyny i formaldehydem (reakcja Mannicha). Powstały 2-piperydynopropiofenon w reakcji z chlorkiem cykloheksylomagnezowym daje Trihexyphenidyl.



Adamson zastosował do syntezy trihexyphenidylu reakcję między piperydyną a estrem etylowym kwasu akrylowego. Otrzymany w tej reakcji 2-piperydylopropionian etylu poddany działaniu bromku fenylomagnezowego daje 1,1-dwufenylo-3-piperydynopropan-1-ol, który redukowany

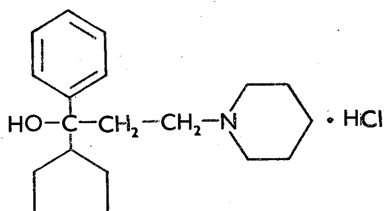
częściowo w środowisko kwasu octowego lodowatego w obecności katalizatora daje Trihexyphenidyl:



Stosuje się go w chorobie Parkinsona. Podaje się go doustnie początkowo w dawce 1 mg dziennie.

PAGITANE

Cycrimine hydrochlorid. Chlorowodorek 1-fenylo-1-cyklopentylo--3-piperydynopropan-1-olu.



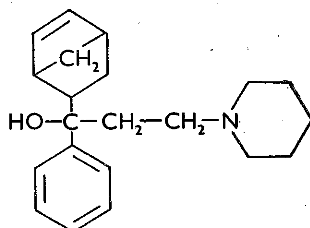
$C_{19}H_{28}NO \cdot HCl$

Ciało stałe koloru białego bez zapachu, o smaku gorzkim. Słabo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu.

Stosowany jest w leczeniu różnych typów parkinsonizmu. Podaje się go doustnie w dawkach 5 mg trzy razy dziennie, najlepiej podczas jedzenia.

AKINETON

1-Fenylo-1-bicykloheptenylo-3-piperydynopropan-1-ol.

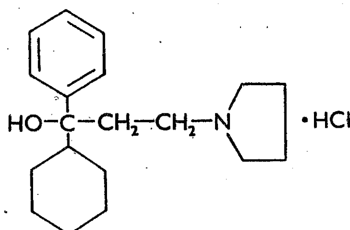


$C_{21}H_{29}NO$

Stosowany w leczeniu parkinsonizmu. Związek o małej toksyczności, nie wykazuje objawów działania ubocznego.

KEMADRIN

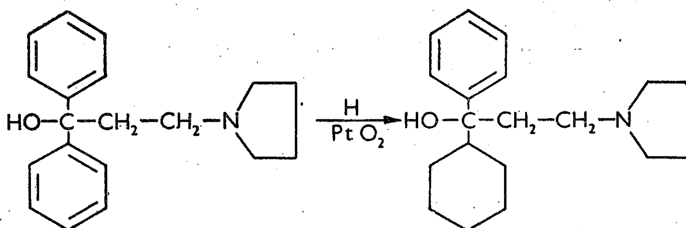
Procyclidin hydrochlorid. Chlorowodorek 1-fenylo-1-cykloheksylo--3-pirolidynopropan-1-ol.



$C_{19}H_{29}NO \cdot HCl$

Biały proszek o słabym zapachu i gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 40 częściach wody, w 15 częściach alkoholu, nie rozpuszcza się w eterze i acetonie. Temp. topn. 226 — 227° z rozkładem.

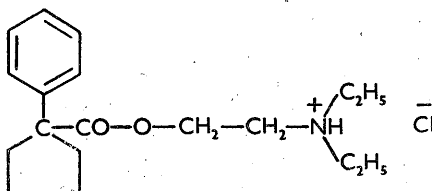
Otrzymuje się go przez redukcję 1,1-dwufenylo-3-pirolidynopropan-1--olu w obecności katalizatora Adamsa:



Związek wprowadzono w r. 1952 do leczenia parkinsonizmu. Usuwa on nadmierne napięcie mięśni prążkowanych; na drżenie mięśni wpływa nieznacznie. Podaje się go doustnie w dawce początkowej 7,5 mg dziennie.

CARAMIPHEN

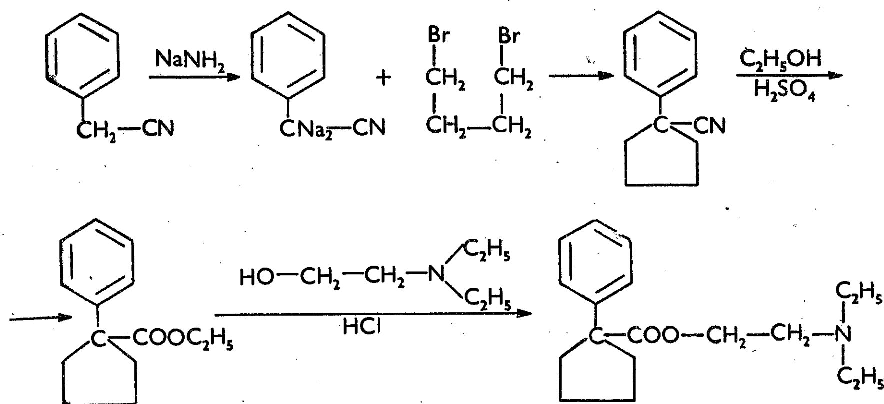
Panparnit. Parpanit. *Penthaphenum.* Ester dwuetyloaminoetylowy kwasu fenylocyklopentanokarboksylowego.



$C_{18}H_{27}NO_2 \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek łatwo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w metanolu i etanolu. Nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 142 — — 144°.

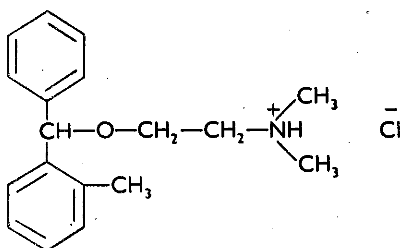
Otrzymuje się go z cyjanku benzylowego, który działaniem amidku sodowego przeprowadza się w pochodną dwusodową, a następnie poddaje działaniu dwubromku czterometylenu. Otrzymany nitryl hydrolizuje się i estryfikuje. Ester etylowy działaniem dwuetyloaminoetanolu przekształca się w ester dwuetyloaminoetylowy:



Związek wprowadzony do lecznictwa w r. 1942. Stosuje się go w parkinsonizmie. Podaje się go doustnie w dawkach początkowo nie większych niż 12,5 mg pięć razy dziennie, później podnosi się stopniowo do 200, 400, a nawet 600 mg dziennie. Związek ten wywiera działanie typu atropiny i papaweryny, wykazuje on również działanie miejscowo znieczulające o sile zbliżonej do nowokainy.

ORPHENADRINE

Disipal. Mephenamine. Chlorowodorek β-dwumetyloaminoetylo-2-metylobenzhydrolu.



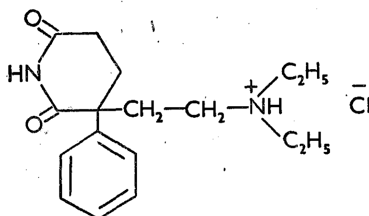
$C_{18}H_{23}NO \cdot HCl$

Związek pokrewny benadrylowi, różni się tylko obecnością grupy metylowej w pierścieniu benzenowym w pozycji *orto*. Grupa metylowa w położeniu *orto* powoduje zniknięcie właściwości przeciwhistaminowych, sprzyja zjawieniu się działania antycholinowego typu atropiny.

Disipal znalazł zastosowanie w leczeniu parkinsonizmu. Podaje się go doustnie w dawce 50 mg kilka razy dziennie. Ma on również zastosowanie w leczeniu stanów depresji.

ATURBAN

Chlorowodorek α-fenylo-α-dwuetyloaminoetyloglutarimidu. Chlorowodorek imidu kwasu α-fenylo-α-dwuetyloaminoetyloglutarowego.

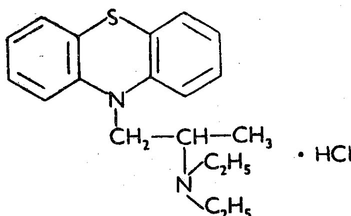




Znaczenie farmakodynamiczne pochodnych imidu kwasu glutarowego zależy od położenia podstawników w cząsteczce: podstawniki (etylowy i fenylowy) w położeniu α do grupy karbonilowej powodują wystąpienie działania nasennego (Doriden). Wprowadzenie do łańcucha etylowego grupy dwuetyloaminowej daje lek przeciwdrgawkowy — A t u r b a n, stosowany w leczeniu parkinsonizmu. Jest to lek antycholinergiczny. Podaje się go doustnie w dawce 10 do 20 mg dziennie.

ETHOPROPAZINE

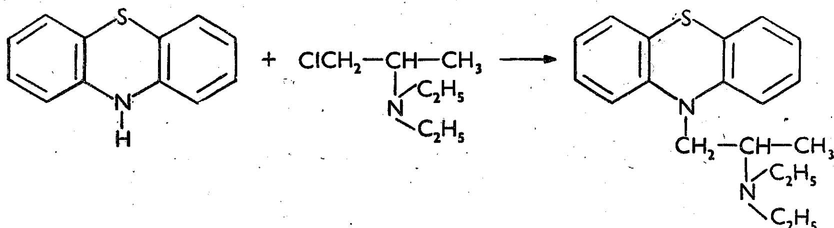
Lysivan. Dibutil. Parsidol. Rodipal. Chlorowodorek N-(2-dwuetyloamino-1-propylo)--fenotiazyny.





Biały lub słabo-kremowo-biały krystaliczny proszek prawie bez zapachu, o gorzkim smaku. Na świetle przybiera lekkoróżowawe zabarwienie. Rozpuszcza się w 225 częściach wody, w 35 częściach alkoholu, w 7 częściach chloroformu, prawie nie rozpuszcza się w eterze i benzenie. Temp. topn. 225° z rozkładem.

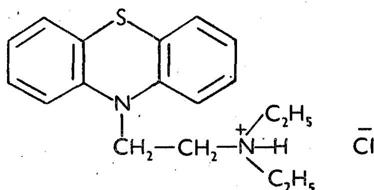
Otrzymuje się ją przez kondensację 1-chloro-2-dwuetyloaminopropanu lub 2-chloro-1-dwuetyloaminopropanu z fenotiazyną:



Jest to lek o bardzo słabych właściwościach przeciwhistaminowych. Ma on działanie przede wszystkim parasympatykolityczne, przeciwskurczowe i nasenne. Stosowany jest w leczeniu parkinsonizmu. Podaje się go doustnie w dawce początkowej 0,05 do 0,1 g dziennie.

DIETHAZINE

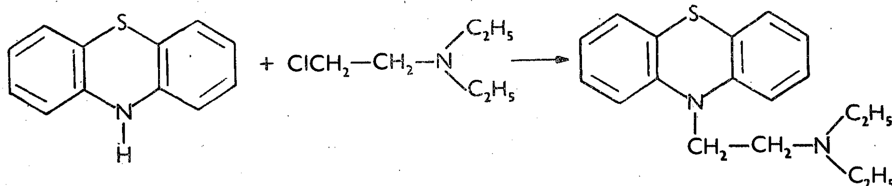
Antipar. Casantin. Diparcol. Latibon. Thiantan. Chlorowodorek N-(-2-dwuetyloaminoetylo-1)-fenotiazyny.



$C_{18}H_{22}N_2S$

Biały, krystaliczny proszek prawie bez zapachu. Rozpuszcza się w 10 częściach wody, w alkoholu i chloroformie. Nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 186°.

Otrzymuje się go przez kondensację fenotiazyny z 1-chloro-2-dwuetyloamincetanem w roztworze ksylenowym i w obecności amidku sodowego:



Słaby lek przeciwhistaminowy, posiadający właściwości hamowania zwojowego. Działa zarówno na zwoje sympatyczne, jak i parasympatyczne. Stosuje się w leczeniu parkinsonizmu. Podaje się go doustnie w dawkach 0,15 g dziennie. Lek ten ma również znaczenie w potencjonowanej narkozie.

D. LEKI USPOKAJAJĄCE

Leki uspokajające działają w stanach nadmiernego pobudzenia nerwowego, hamując czynność kory mózgowej. Do tej grupy leków zalicza się przede wszystkim brom i jego sole:

a. Brom

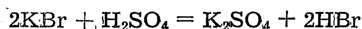
Brom wykrył profesor farmacji Balard w r. 1826. Nazwa pierwiastka pochodzi od słowa greckiego *bromos*, oznaczającego przykry zapach.

Jest to pierwiastek bardzo czynny, w przyrodzie występuje tylko w postaci związanej. Otrzymuje się go z soli bromowych towarzyszących minerałowi karnalitowi ($KCl \cdot MgCl_2 \cdot 6H_2O$) występującemu w dużych złożach koło Stassfurtu. Wydziela się go również z bromków znajdujących się w wodzie morskiej (firma Dow w St. Zjedn. Am. Płn.) i w wodach Morza Martwego.

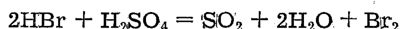
Z bromem należy obchodzić się bardzo ostrożnie, ponieważ łatwo nekrotyzuje skórę, powodując oparzenia. Toteż w lecznictwie stosuje się tylko pochodne bromu. Ze związków bromu w lecznictwie stosujemy bromowodór oraz jego sole — bromki. Tlenowe pochodne bromu nie znalazły zastosowania w lecznictwie.

BROMOWODÓR — *ACIDUM HYDROBROMICUM.* HBr

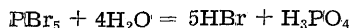
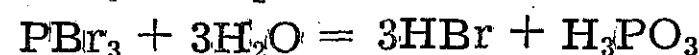
Bromowodór otrzymuje się działaniem kwasu siarkowego na bromki w obecności wody:


$$2KBr + H_2SO_4 = K_2SO_4 + 2HBr$$

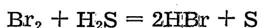
Stężonego kwasu siarkowego nie można użyć do tej reakcji, ponieważ powstały bromowodór utlenia się wówczas do wolnego bromu:


$$2HBr + H_2SO_4 = SO_2 + 2H_2O + Br_2$$

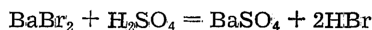
Bromowodór można otrzymać również przez rozkład bromków fosforu za pomocą wody:


$$PBr_5 + 4H_2O = 5HBr + H_3PO_4$$

$$PBr_3 + 3H_2O = 3HBr + H_3PO_3$$

Do innych reakcji otrzymywania bromowodoru należą: działanie siarkowodoru na brom w obecności wody


$$Br_2 + H_2S = 2HBr + S$$

oraz metoda Farmakopei Francuskiej, polegająca na reakcji bromku barowego z kwasem siarkowym:


$$BaBr_2 + H_2SO_4 = BaSO_4 + 2HBr$$

Bromowodór służy do przygotowywania bromków.

b. Bromki

Bromki alkaliczne obniżają pobudliwość kory mózgowej i działają uspokajająco. Działanie to występuje po zastosowaniu dużych dawek. W chorobach wynikających z podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego (neurastenia, padaczka) działają nawet małe dawki.

Na czynność ośrodkowego układu nerwowego brom działa hamująco, w wyniku czego następuje osłabienie procesów myślenia, zanik inteligencji i pamięci, upośledzenie czynności ruchu, zanik odruchu wymiotne-

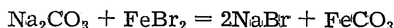
go, obniżenie pobudliwości seksualnej, zmniejszenie wrażliwości ośrodków ruchu kory mózgowej. Z tego ostatniego powodu brom znajduje zastosowanie przy leczeniu padaczki oraz jako lek uspokajający — *sedativum*.

Bromki alkaliczne bardzo łatwo ulegają wchłanianiu z przewodu pokarmowego oraz szybko dostają się do krwi i innych tkanek.

Po dłuższym podawaniu bromków jony chloru znikają z krwi, a miejsce ich zajmują jony bromowe. W takim przypadku w soku żołądkowym zamiast kwasu solnego może wystąpić kwas bromowodorowy.

Bromki są bardzo powoli wydalane przez nerki: stosunek Br/Cl w moczu odpowiada ściśle temu stosunkowi we krwi. Działanie bromu zależy od tego stosunku Br/Cl, a więc zwiększa się, jeżeli podając bromki zmniejszymy podawanie chlorków. Nagromadzenie się bromu w ustroju po dłuższym podawaniu bromków wywołuje zatrucie — *bromismus*, którego objawami są katar błon śluzowych i wypryski na skórze (brom jest wydalany również przez skórę). Objawy zatrucia bromem leczymy przez podawanie chlorku sodowego.

Bromki sodowy i potasowy otrzymuje się działaniem odpowiednich węglanów na bromek żelazawy:



$$Na_2CO_3 + FeBr_2 = 2NaBr + FeCO_3$$

Można je otrzymać działaniem bromu na wodorotlenki: sodowy, potasowy lub amoniak:

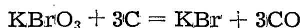


$$6KOH + 3Br_2 = 5KBr + KBrO_3 + 3H_2O$$



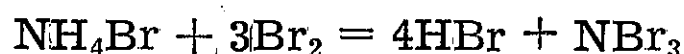
$$8NH_3 + 3Br_2 = 6NH_4Br + N_2$$

W przypadku ługu sodowego lub potasowego otrzymuje się bromian obok bromku. Dla przeprowadzenia bromianu w bromek otrzymany roztwór odparowuje się do sucha i praży z węglem drzewnym:



$$KBrO_3 + 3C = KBr + 3CO$$

W przypadku bromowania amoniaku należy unikać nadmiaru bromu, ponieważ może powstać wybuchowy trójbromek azotu:



$$NH_4Br + 3Br_2 = 4HBr + NBr_3$$

Bromki wapniowy i strontowy otrzymuje się działaniem kwasu bromowodorowego na węglan wapniowy lub strontowy:



$$2HBr + CaCO_3 = CaBr_2 + CO_2 + H_2O$$

Do bromków stosowanych w lecznictwie należą:

BROMEK POTASOWY — *KALIUM BROMATUM*

Kalii bromidum. Potassii bromidum. KBr. (FP III).

Białe, sześcienne kryształy lub biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o słonopiekącym smaku. Rozpuszcza się w 1,7 części wody i w 200

częściach spirytusu. W preparacie farmakopealnym wysuszonym w temp. 100° zawartość KBr powinna wynosić nie mniej niż 98%, a zawartość KCl nie więcej niż 2%.

Bromek potasowy jest środkiem uspokajającym układ nerwowy. Stosuje się go w leczeniu padaczki, drgawek, krztuśca i dychawicy oskrzelowej, a także w przypadkach bezsenności nerwowej. Przy podawaniu bromku potasowego do działania jonu bromowego dołącza się jeszcze działanie jonu potasowego — działanie na serce i naczynia, wskutek czego następuje zwolnienie pulsu i oddechu oraz obniżenie temperatury ciała.

Bromek potasowy jest wydalany z ustroju z moczem, śliną i potem.

BROMEK SODOWY — *NATRIUM BROMATUM*

Natrii bromidum. Sodii bromidum. NaBr. (FP III).

Biały, krystaliczny, bezwonny proszek o słonym smaku. Jest higroskopijny. Rozpuszcza się w 1,2 części wody, w 16 częściach spirytusu. Preparat farmakopealny powinien zawierać nie mniej niż 98,7% NaBr i nie więcej niż 1,3% NaCl.

Sól sodowa działa tak samo jak sól potasowa, ma jednak tę przewagę nad bromkiem potasowym, że nie ma działania jonu potasowego na serce i naczynia, jest ona lepiej znoszona przez dzieci i starców.

BROMEK AMONOWY — *AMMONIUM BROMATUM*

Ammonii bromidum. NH_4Br. (FP III).

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu o smaku szczypiącym i słonym. Rozpuszcza się 1,5 części wody, w 12 częściach spirytusu. Prażony łagodnie ulatnia się nie topiąc się. Preparat farmakopealny wysuszony w temp. 100° do stałej wagi powinien zawierać nie mniej niż 98,9% NH_4Br i nie więcej niż 1,1% NH_4Cl.

BROMEK WAPNIOWY — *CALCIUM BROMATUM*

Calcii bromidum. $CaBr_2$. (FP III).

Biały, ziarnisty, krystaliczny proszek bez zapachu, o szczypiącym, słonym smaku. Silnie higroskopijna sól, rozpuszcza się w 0,8 części wody, bardzo łatwo w spirytusie. Preparat farmakopealny powinien zawierać nie mniej niż 75% $CaBr_2$.

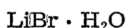
BROMEK STRONTOWY — *STRONTIUM BROMATUM*

Strontii bromidum. $SrBr_2 \cdot 6H_2O$. (FP II).

Bezbarwne, bezwonne, higroskopijne kryształy o słonogorzkim smaku, bardzo łatwo rozpuszczają się w wodzie i w spirytusie.

W lecznictwie ma on to samo zastosowanie co bromek potasowy, jest jednak łatwiej znoszony.

BROMEK LITOWY — *LITHIUM BROMATUM*


$LiBr \cdot H_2O$

Białe lub o żółtym odcieniu białe kawałki budowy krystalicznej, o smaku słonym, lekko gorzkim. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w spirytusie, rozpuszcza się w eterze; jest higroskopijny.

Zamiast bromków alkaliów stosuje się niekiedy:

BROMIPIN. Bromowany olej sezamowy. Jasnożółty olej o ciężarze właściwym 1,300 do 1,302.

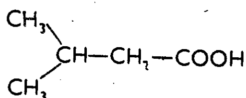
BROMGLIDIN. Związek bromu z glidyną (białkiem roślinnym). Brunatny proszek. Ogrzany rozpuszcza się w wodzie z częściowym rozkładem.

c. Inne leki uspokajające

Podczas oczyszczania spirytusu surowego, tak zwanej surówki, otrzymujemy wysokowrzącą frakcję — oleje fuzlowe. Głównym składnikiem tych olejów jest alkohol izoamylowy, z którego przez utlenianie otrzymuje się:

KWAS IZOWALERIANOWY — *ACIDUM ISOVALERIANICUM*

Kwas walerianowy.

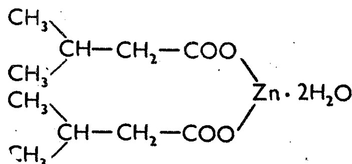



$C_5H_{10}O_2$

Używa się go do syntezy wielu leków. Do jego pochodnych należą:

WALERIANIAN CYNKOWY — *ZINCUM VALERIANICUM*

Zinci valerianas (FP II).



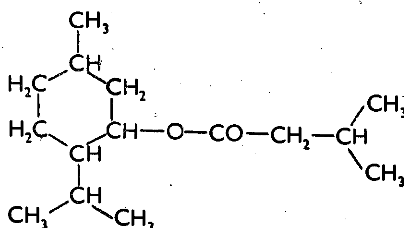

$C_{10}H_{18}O_4Zn \cdot 2H_2O$

Drobne, łuskowate, połyskujące kryształy, tłustawe w dotyku, o słabym zapachu kwasu izowalerianowego i słodkawym, ściągającym, metalicznym smaku. Rozpuszcza się w 90 częściach wody i w 40 częściach spirytusu, dając roztwory kwaśne.

Otrzymuje się go działaniem tlenku cynkowego na kwas izowalerianowy.

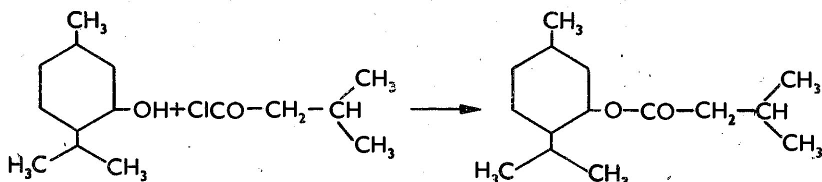
WALIDOL — *VALIDOLUM*

Ester mentolowy kwasu izowalerianowego. *Mentholum valerianicum.*



$C_{15}H_{28}O_2$

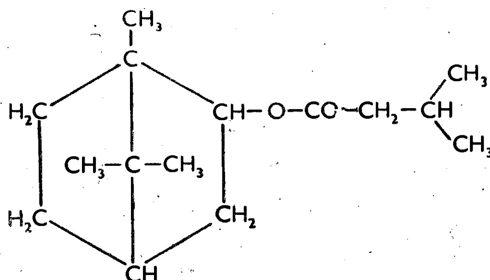
Bezbarwna, oleista ciecz o zapachu aromatycznym przypominającym mentol i o smaku odświeżającym. W wodzie nie rozpuszcza się, dobrze rozpuszcza się w spirytusie i eterze. Otrzymuje się go przez estryfikację kwasu izowalerianowego mentolem za pomocą chlorowodoru lub działaniem chlorku walerylu na mentol:



Lek uspokajający, stosowany bywa również w chorobie morskiej oraz jako *carminativum* — środek wiatropędny.

BORNYWAL

Ester izowalerianowy borneolu.



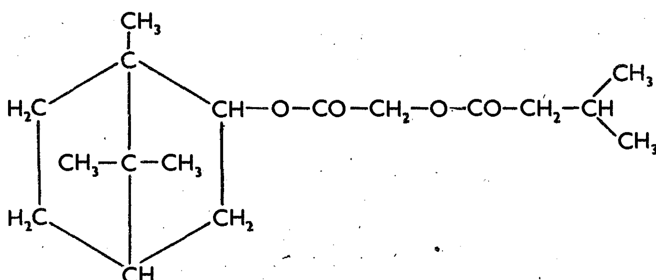
$C_{15}H_{26}O_2$

Bezbarwna ciecz o zapachu aromatycznym, prawie bez smaku. Temp. wrzenia 255°. W wodzie nie rozpuszcza się, łatwo rozpuszcza się w alkoholu i eterze. Związek ten występuje w kozłku lekarskim. Otrzymuje się

go przez estryfikację borneolu kwasem izowalerianowym w obecności środka odwadniającego. Jest to lek uspokajający.

NEOBORNYWAL

Ester waleryloglikolowy borneolu.



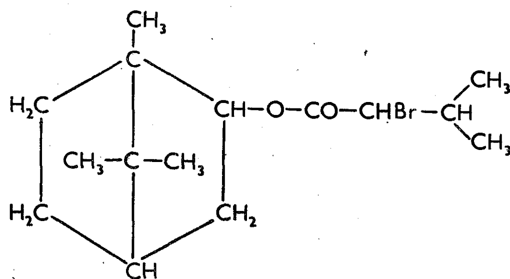
$C_{17}H_{28}O_4$

Bezbarwna ciecz o zapachu aromatycznym, smaku specyficznym. Temp. wrzenia 285°. W wodzie nie rozpuszcza się, łatwo rozpuszcza się w alkoholu i eterze.

Otrzymuje się go działaniem jednochlorooctanu borneolu na walerianian sodowy. Ma on działanie podobne do bornywalu.

WALISAN — *VALISAN*

Eubornyl. Ester bromoizowalerianowy borneolu.



$C_{15}H_{23}O_2Br$

Bezbarwna oleista ciecz o specyficznym, przyjemnym zapachu, smaku piekącym, aromatycznym. Temp. wrzenia 175—178°. W wodzie nie rozpuszcza się, łatwo rozpuszcza się w alkoholu i eterze. Środek uspokajający.

E. LEKI PRZECIWBÓLOWE

Lekami przeciwbólowymi nazywamy takie związki, które znoszą lub łagodzą ból na skutek obniżania pobudliwości ośrodkowego układu nerwowego. Ponieważ leki przeciwbólowe mogą mieć również właściwości narkotyczne, przeto dzielimy je na dwie grupy:

I. Analgetyki narkotyczne,
II. Analgetyki nienarkotyczne.

I. ANALGETYKI NARKOTYCZNE

Zależnie od wywołanego efektu tę grupę dzielimy na: 1. Leki przeciwbólowe, 2. Leki przeciwkaszlowe. Ponadto w grupie tej należy omówić również: 3. Antagonisty narkotyków.

1. NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE

Do narkotycznych leków przeciwbólowych zaliczamy:

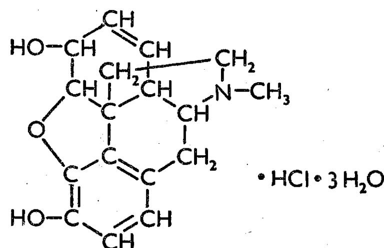
a. morfinę i jej pochodne,
b. pochodne aminoketonów,
c. pochodne piperydyny.

a. Morfina i jej pochodne

Do najstarszych leków przeciwbólowych należy alkaloid makowca — morfina, wykryta w r. 1803 przez aptekarza Derosne, a wyodrębniona w r. 1806 przez aptekarza Sertürnera. W lecznictwie morfina stosowana jest w postaci soli, do których należą:

CHLOROWODOREK MORFINY — *MORPHINUM HYDROCHLORICUM*

Morphinae hydrochloridum. Morphium hydrochloricum. Morphinum muriaticum. Morphini hydrochloridum. (FP III).

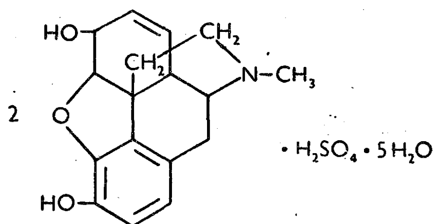


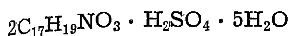

$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

Białe, krystaliczne igiełki o jedwabistym połysku, bez zapachu, o smaku gorzkim. W handlu występuje w postaci kostek. Chlorowodorek morfiny rozpuszcza się w 25 częściach wody, w 1 części wody wrzącej, w 55 częściach spirytusu, w 20 częściach gliceryny; nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

SIARCZAN MORFINY — *MORPHINUM SULFURICUM*

Morphium sulfuricum. Morphinae Sulphas. Morphine Sulfate. Morphini sulfas.




$2C_{17}H_{19}NO_3 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$

Białe, jedwabiste, lekkie kryształy albo sześciany masy krystalicznej lub biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Na świetle ulega powoli ciemnieniu. Rozpuszcza się w 16 częściach wody, w 750 częściach alkoholu. Nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

Morfina użyta w dawkach leczniczych jest środkiem narkotycznym. Wywołuje ona zniesienie wrażliwości na ból i sprowadza sen; obniża lub znosi odruch kaszlu, zmniejsza perystaltykę jelit. Powoduje jednak przyzwyczajenie i prowadzi do narkomanii — morfinizmu, zalicza się ją przeto do środków odurzających.

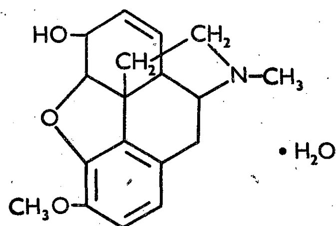
Najwyższe dawki: jednorazowa 0,03 g, dzienna 0,1 g.

Właściwości wywoływania stanów euforii przez morfinę oraz związane z tym niebezpieczeństwo przyzwyczajania się prowadzące do nałogu, przyczyniło się do poszukiwania związków o działaniu morfiny, pozbawionych tego przykrego działania ubocznego. W cząsteczce morfiny występują dwie grupy wodorotlenowe: jedna o charakterze fenolu, druga — alkoholu. Blokowanie tych grup przynosi zmiany w działaniu powstałych pochodnych. Tak więc zablokowanie grupy wodorotlenowej o charakterze fenolu powoduje obniżenie się właściwości analgetycznych; blokowanie grupy o charakterze alkoholu zwiększa zazwyczaj aktywność analgetyczną.

Do tej grupy leków należą:

KODEINA — *CODEINUM*

Metylomorfina. (FP III).




$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_2O$

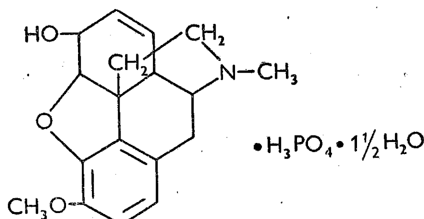
Bezbarwne, przezroczyste kryształy lub biały, krystaliczny proszek bez zapachu. o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 120 częściach wody, 17 częś-

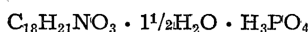
ciach wody wrzącej, 2 częściach spirytusu, 1 części chloroformu, 25 częściach eteru, 14 częściach benzenu. Wysuszona w temp. 100° topi się w temp. 153—156°.

W lecznictwie kodeina występuje również w postaci soli, do których należy:

FOSFORAN KODEINY — *CODEINUM PHOSPHORICUM*

Codeinae phosphas. Codeini phosphas. (FP III).




$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot 1^1/_2H_2O \cdot H_3PO_4$

Bezbarwne, drobne kryształki lub biały, krystaliczny proszek bez zapachu, smak ma gorzki. Rozpuszcza się w 3,2 części wody, w 300 częściach spirytusu, bardzo trudno w eterze i chloroformie.

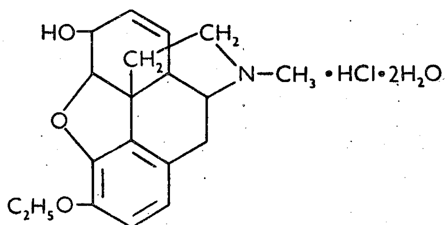
Kodeina jest środkiem znoszącym ból, znacznie słabszym w działaniu od morfiny. Jest ona jednak mniej toksyczna i nie powoduje przyzwyczajenia. W lecznictwie stosuje się ją głównie jako środek uspokajający kaszel. Ma ona słabsze od morfiny działanie zapierające. Wydalana jest przez nerki.

Kodeinę podaje się w dawce maksymalnej: jednorazowo 0,05 g, dziennie 0,2 g. Fosforan kodeiny — odpowiednio 0,075 i 0,3 g.

Zastąpienie grupy metylowej w kodeinie grupą etylową podnosi właściwości narkotyczne, lecz równocześnie wzrasta toksyczność otrzymanej pochodnej, Takim związkiem, stosowanym w lecznictwie jest:

DIONINA — *DIONINUM*

Chlorowodorek etylomorfiny. *Aethylmorphium hydrochloricum. Morphinum aethylatum hydrochloricum.* (FP III).




$C_{19}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

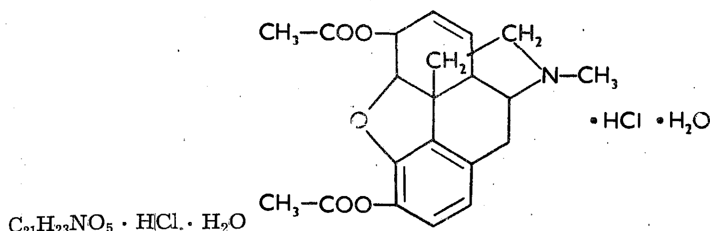
Biały, drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, smak ma gorzki. Rozpuszcza się w 12 częściach wody, w 25 częściach spirytusu, niemal nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

Dionina jest środkiem hipnotycznym i znieczulającym o działaniu pośrednim pomiędzy morfiną a kodeiną. Stosowana jest zwłaszcza jako środek uspokajający kaszel. Dawki maksymalne: *pro dosi* 0,05, *pro die* 0,15 g.

Estryfikacja grup wodorotlenowych morfiny kwasami prowadzi do pochodnych o działaniu przypominającym morfinę, lecz o toksyczności nieco słabszej. Przedstawicielem tego typu pochodnych morfiny jest:

HEROINA — *HEROINUM*

Diamorphina. Chlorowodorek dwuacetylomorfiny. *Diacetylmorphinum hydrochloricum.*



$C_{21}H_{23}NO_5 \cdot HCl \cdot H_2O$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, w 11 częściach spirytusu. Nie rozpuszcza się w eterze.

Otrzymuje się ją przez acetylowanie morfiny bezwodnikiem kwasu octowego lub chlorkiem acetylu.

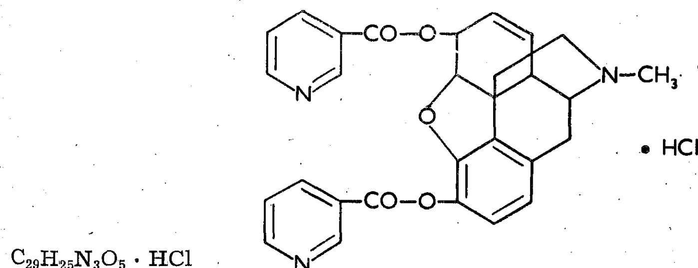
Lek o silniejszym działaniu od morfiny, prawdopodobnie dlatego, że jest łatwiej resorbowany, a w ustroju łatwo ulega hydrolizie, uwalniając morfinę.

Jest to lek stosowany zamiast morfiny i kodeiny. Jednak częste podawanie wywołuje przyzwyczajenie się i dlatego heroina należy do środków odurzających.

Ogrzewana z wodą ulega rozkładowi do morfiny i kwasu octowego. Z tego powodu roztworów heroiny nie można sterylizować przez ogrzewanie. Podaje się ją w dawkach 5 do 10 mg.

VILAN

Chlorowodorek estru dwunikotynowego morfiny.



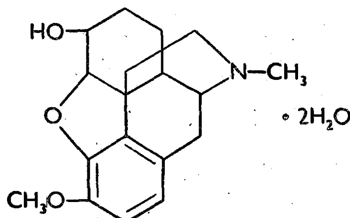
$C_{29}H_{25}N_3O_5 \cdot HCl$

Środek przeciwbólowy. Efekt terapeutyczny występuje po 5 minutach od chwili zastosowania leku i trwa 6 do 8 godzin. Podaje się go doustnie w dawce 5 mg. Może być podany również parenteralnie w dawce 10 mg.

Wysycenie wiązania podwójnego w pierścieniu alicyklicznym nie ma większego wpływu na siłę działania analgetycznego. Utlenienie alkoholowej grupy wodorotlenowej do ketonowej względnie zastąpienie jej wodorem powoduje znaczny wzrost działania analgetycznego. Jest bardzo prawdopodobne, że ta grupa wodorotlenowa przyczynia się do większej detoksykacji cząsteczki morfiny. Przykładem tego typu pochodnych morfiny są:

PARAKODYNA — *PARACODIN*

Dwuhydrokodeina. *Dihydrocodeinum.*





$C_{18}H_{23}NO_3 \cdot 2H_2O$

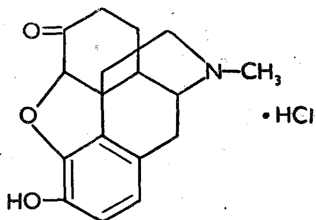
Białe igły, krystalizujące z dwiema cząsteczkami wody krystalizacyjnej. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Temp. topn. 111—112°.

Otrzymuje się ją z kodeiny przez redukcję za pomocą wodoru w obecności małych ilości metali szlachetnych, jak np. palladu jako katalizatora.

Działanie parakodyny jest słabsze od morfiny, lecz silniejsze od kodeiny. Niebezpieczeństwo przyzwyczajenia jest małe. Podaje się ją w dawce 10 do 30 mg.

DILAUDID

Chlorowodorek dwuhydromorfinonu. *Dihydromorphinone hydrochloride.*





$C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl$

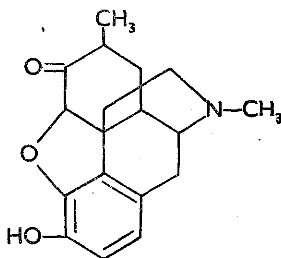
Biały proszek rozpuszczalny w wodzie i alkoholu. Nie rozpuszcza się w eterze.

Otrzymuje się go z morfiny przez jej izomeryzację w obecności dużych ilości palladu i wodoru. Dilaudid można również otrzymać przez ogrzewanie morfiny z palladem.

Namiastka morfiny, trzykrotnie silniejsza w działaniu, lecz bardziej toksyczna od morfiny. Dilaudid podaje się drogą doustną w dawce 2,5 do 5 mg, podskórnie — 2 mg. Dawka maksymalna *pro die* 15 mg.

METOPON

Metylodwuhydromorfinon.



$C_{18}H_{21}NO_3$

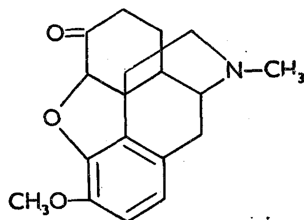
Biały, krystaliczny proszek bez zapachu lub o bardzo słabym zapachu, smak ma gorzki. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, trudno rozpuszcza się w alkoholu. Bardzo słabo rozpuszcza się w eterze i benzenie. Na świetle i w obecności wilgoci ulega zmianom.

Otrzymuje się go z dwuhydrotebainy, która przy ogrzaniu z małym nadmiarem jodku metylomagnezowego daje 5-metylodwuhydrotebainon. Otrzymana pochodna bromowana, następnie poddana działaniu alkalii, daje 1-bromo-5-metylodwuhydrokodeinon. Brom z pozycji 1 usuwa się przez katalityczną redukcję, a grupę metoksylową w pozycji 3 odmetylowuje się bromowodorem.

Analgetyk dwukrotnie silniejszy w działaniu od morfiny. Podaje się go w dawce 3 do 6 mg; dawka maksymalna 18 mg dziennie.

DWUHYDROKODEINON — *DIHYDROCODEINONUM*

Dicodid. Hycodan. Tucodil.



$C_{18}H_{21}NO_3$

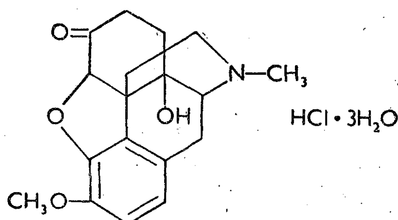
Biały, krystaliczny proszek trudno rozpuszczalny w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu. Temp. topn. 193—194°.

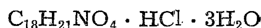
Otrzymuje się go przez utlenienie kodeiny za pomocą bezwodnika chromowego lub dwuchromianu potasowego w środowisku lekko kwaśnym. Otrzymany produkt poddaje się katalitycznej redukcji w obecności większych ilości palladu.

Pod względem działania farmakodynamicznego dikodid zajmuje miejsce pośrednie pomiędzy morfiną a kodeiną. Stosowany bywa jako lek przeciwkaszlowy w dawce 5 do 15 mg 3 do 4 razy dziennie.

EUKODAL — *EUCODAL*

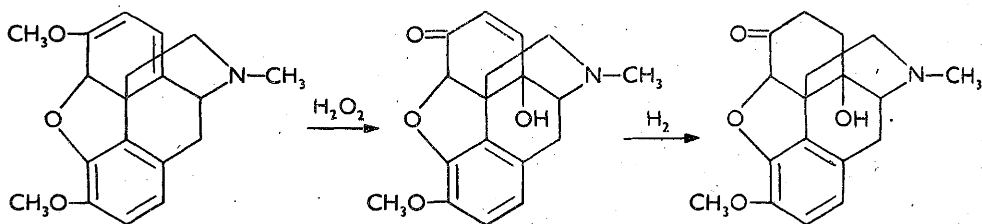
Thecodidum. Chlorowodorek dwuhydroksykodeinonu. *Dihydrooxycodeinonum. hydrochloricum.* Dinarkon. Oxycodon.




$C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

Biały, krystaliczny proszek o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 6 częściach wody, w 60 częściach alkoholu 90°.

Otrzymuje się go przez utlenianie tebainy za pomocą nadtlenku wodoru w środowisku kwaśnym. Otrzymaną pochodną redukuje się następnie katalitycznie w obecności platyny lub palladu:

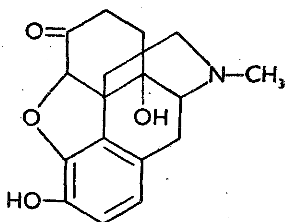


Jest to środek narkotyczny i znieczulający, namiastka morfiny mniej toksyczna. Podaje się go w dawce 0,005 do 0,02 g dziennie. Dawka maksymalna 0,03 g *pro dosi* i 0,10 g *pro die*.

Eukodal = 14-hydroksydwuhydro-kodeinon ma właściwości silnie analgetyczne. Ma on grupę wodorotlenową — fenolową zablokowaną. Odblokowanie tej grupy powinno dać preparat o silniejszym działaniu. W związku z tym do lecznictwa wprowadzono pochodną odblokowaną:

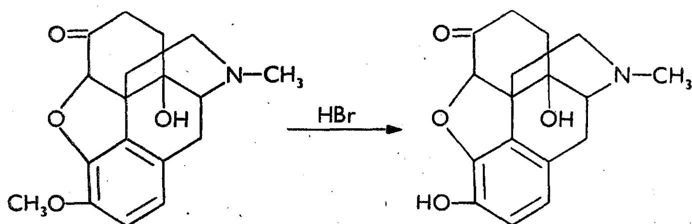
MORFINON

14-Hydroksydwuhydromorfinon.



$C_{17}H_{19}NO_4$

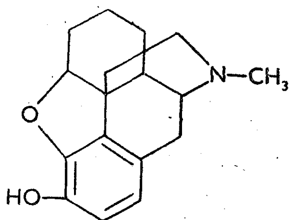
Otrzymano go działaniem bromowodoru na 14-hydroksydwuhydro-kodeinon:



Związek ten działa 12 do 15 razy silniej analgetycznie aniżeli morfina. Usunięcie grupy wodorotlenowej alkoholowej z cząsteczki morfiny powoduje wzmożenie właściwości analgetycznych a zmniejszenie działania wymiotnego. Takim lekiem jest:

DEZOMORFINA — *DESOMORPHIN*

Permonid. Dwuhydrodezoksymorfina.



$C_{17}H_{21}NO_2$

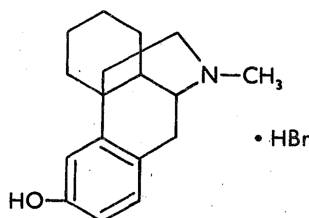
Lek 10-krotnie silniejszy od morfiny. Analgetyk. Jego toksyczność jest trzykrotnie większa. Obdarzony jest szybkim, lecz krótkotrwałym działaniem. Stosowana jest w dawce 2 mg *pro dosi.*

Morfina, jak i wszystkie jej pochodne alkaloidy makowca, mają w swej cząsteczce węgle asymetryczne. Występują one więc w odmianach optycznie czynnych i należą do szeregu l e w o s k r ę t n y c h. Optyczne antypody tych alkaloidów nie występują w przyrodzie i do niedawna nie były znane. Obie aktywne postacie otrzymano dopiero przy syntezie mor-

finanu. Badania farmakodynamiczne przeprowadzone na obu tych postaciach wykazały, że działanie analgetyczne w tym szeregu pochodnych związane jest z postacią lewoskrętną. Postać prawoskrętna jest całkowicie pozbawiona tego działania. Przy tej okazji stwierdzono również, że i działanie na podniety kaszlowe jest związane z konfiguracją związku i jest właściwe dla odmiany prawoskrętnej, która nie ma właściwości analgetycznych morfiny, ani żadnego innego działania poza przeciwkaszlowym. W ten sposób do środków przeciwbólowych szeregu morfiny dochodzi:

DROMORAN

Laevorphan. 3-Hydroksy-N-metylomorfinan. Levodromoran. Levorphanol.

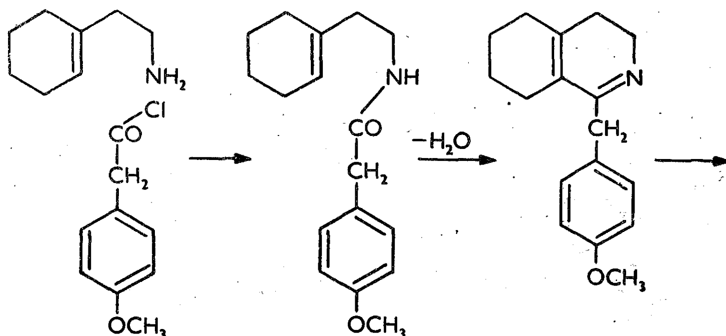


$C_{17}H_{23}NO \cdot HBr$

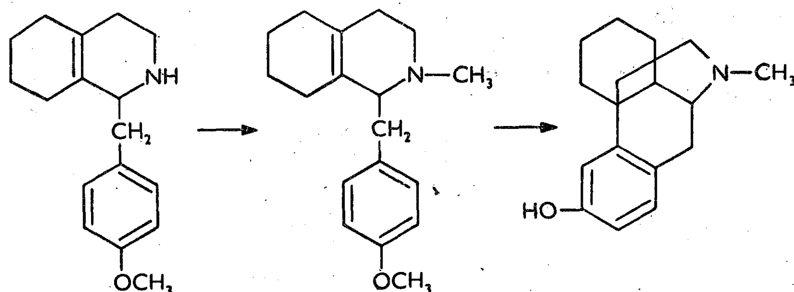
W lecznictwie związek ten stosuje się w postaci bromowodorku.

Biały, krystaliczny, kłaczkowaty proszek o gorzkim smaku. Rozpuszcza się słabo w wodzie, lepiej w alkoholu, prawie nie rozpuszcza się w chloroformie i eterze. Temp. topn. 195—197°.

Otrzymuje się go działaniem chlorku p-metoksyfenylooctowego na cykloheksenyloetyloaminę. Powstały amid ogrzany z pięciotlenkiem fosforu przekształca się w 1-(p-metoksybenzylo)-3,4,5,6,7,8-sześciohydroizochinolinę:



Otrzymany związek redukuje się niklem Raneya do odpowiedniej zasady, która działaniem formaldehydu metyluje się do 1-(p-metoksybenzylo)-2-metylo-1,2,3,4,5,6,7,8-ośmiohydroizochinoliny. Otrzymany produkt poddany działaniu 100% kwasu fosforowego lub 48% bromowodoru przechodzi w dromoran:



Silny analgetyk o właściwościach zbliżonych do morfiny. Zastosowany w małych dawkach działa dłużej od morfiny. Do jego zalet należy również mniejsze działanie hipnotyczne aniżeli u morfiny.

W syntezie dromoranu uzyskuje się produkt racemiczny, który w lecznictwie spotykany jest jako: Methorphinan, Citarin, stosowany jako środek przeciwbólowy.

Podaje się go doustnie w dawce 1,5 do 3 mg; w postaci zastrzyków podskórnych lub domięśniowych w dawce 2 do 4 mg; dożylnie w dawce 1 do 1,5 mg.

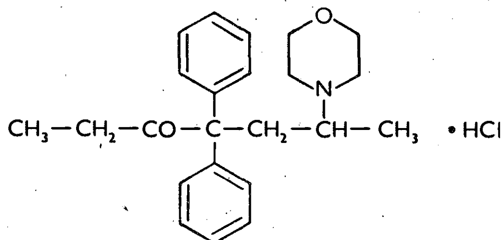
Prawoskrętna odmiana dromoranu — Dextrorphan nie znalazła zastosowania w lecznictwie.

b. Pochodne aminoketonów

Dalszą grupę leków przeciwbólowych stanowią pochodne, zawierające w swojej cząsteczce czwartorzędowy atom węgla. Dzięki obecności takiego atomu działanie tych leków zbliża się do typu morfiny o centralnym działaniu analgetycznym. Pochodne te stanowią grupę leków przeciwbólowych. Do tej grupy należą:

HEPTALGINA — *HEPTALGIN*

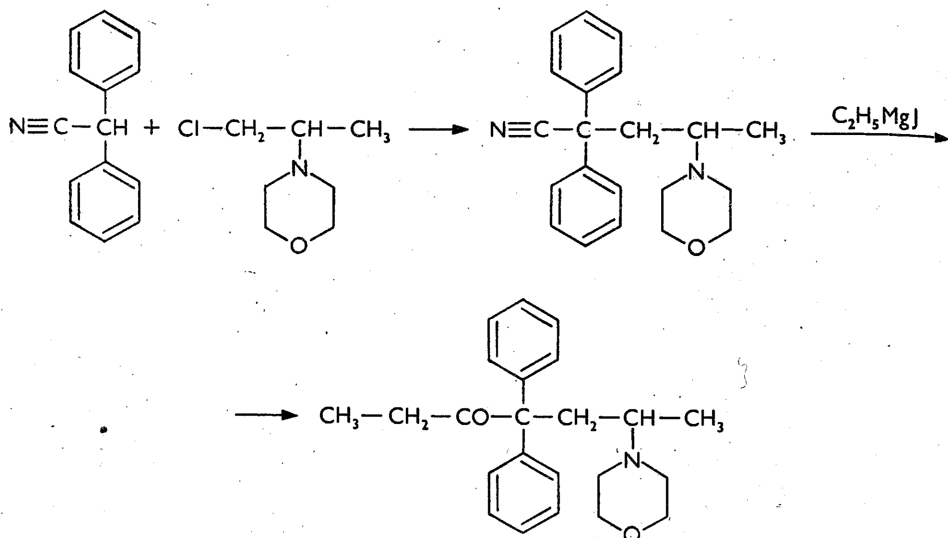
Heptazone. Phenadoxon. Chlorowodorek 6-morfolino-4,4-dwufenylo-3-heptanonu.



$C_{23}H_{29}NO_2 \cdot HCl$

Bezbarwny, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słabo gorzkim. Rozpuszcza się w 25 częściach wody, w 10 częściach spirytusu 95°, łatwo rozpuszcza się w chloroformie. Temp. topn. około 225° z rozkładem.

Otrzymuje się go działaniem 1-chloro-2-morfolinopropanu lub 2-chloro--1-morfolinopropanu na sodową pochodną dwufenyloacetonitrylu, powstałą w reakcji amidku sodowego na dwufenyloacetonitryl w roztworze benzenowym:

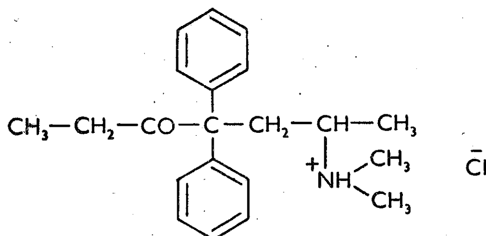


W reakcji tej powstają dwie izomeryczne pochodne, w których grupa morfolinowa może być umieszczona w pozycji 6 lub w pozycji 5. Na mieszaninę tych pochodnych działa się jodkiem etylomagnezowym. Z chlorowodorków powstałych ketonów wyodrębnia się heptalginę.

Lek ten jest obdarzony silnym działaniem znieczulającym i małą toksycznością. Jego działanie znieczulające jest 6-krotnie silniejsze niż morfiny, 20-krotnie większe niż petydyny i trzykrotnie niż amidyny. Podaje się ją doustnie w dawce 25 do 50 mg, efekt występuje po 15—30 minutach i trwa 3 do 4 godzin.

FENADON — *PHENADONUM*

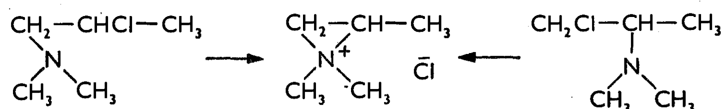
Adanon. Amidon. Dolophine. Ketalgine. Metadon. Niadon. Physepton. Polamidon.
Chlorodowodorek 6-dwumetyloamino-4,4-dwufenylo-3-heptanonu.

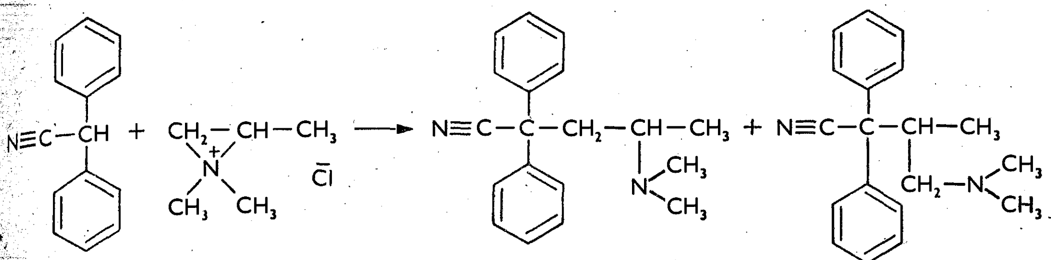


$C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$

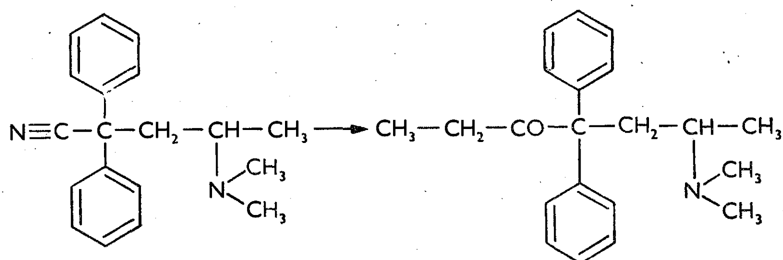
Biały proszek bez zapachu o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w wodzie, alkoholu i chloroformie. Nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 233—235°.

Otrzymuje się go z 1-dwumetyloamino-2-chloropropanu albo z 2-dwumetyloamino-1-chloropropanu. Związki te tworzą jon etyloamoniowy, który z dwufenyloacetonitrylem daje dwie pochodne:





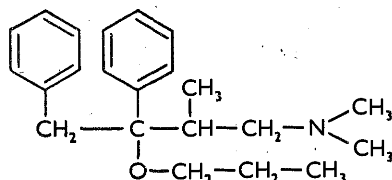
Otrzymane nitryle pod działaniem bromku etylomagnezowego przeprowadza się w fenadon i izofenadon:



Środek przeciwbólowy o działaniu nieco silniejszym od morfiny. Działa depresyjnie na ośrodek oddechowy i kaszlowy. Ma słabsze działanie uspokajające niż morfina. Nie wywołuje przyzwyczajenia. Podaje się go doustnie w dawce od 5 do 15 mg. Podaje się go również na drodze zastrzyków podskórnych lub domięśniowych, dawka wówczas wynosi 8 mg co 3—4 godziny.

PROPOKSYPHEN

4-Dwumetyloamino-3-metylo-2-propoksy-1,2-dwufenylobutan.

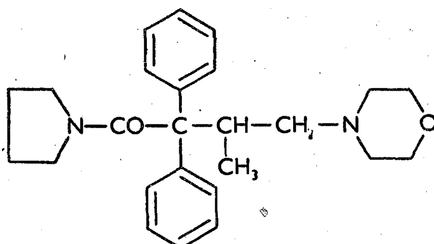


$C_{22}H_{31}NO$

Łagodny analgetyk z grupy polamidonu. Czynny jest tylko izomer prawoskrętny. Wprowadzenie grupy benzylowej zamiast fenylowej w tym szeregu związków obniża siłę działania o połowę.

PALFIUM

Pyrrolamidol. d-2,2-Dwufenylo-3-metylo-4-morfolinobutyrylopirolidyna.



$C_{25}H_{32}N_2O_2$

Lek przeciwbólowy, najsilniejszy ze znanych dotychczas analgetyków. Jest on bardziej czynny i mniej toksyczny aniżeli morfina. Nie działa na psychikę i nie ma właściwości hipnotycznych. Podaje się go doustnie lub w postaci zastrzyków, przy czym w obu przypadkach działanie preparatu jest praktycznie jednakowe. Dawka 5 do 10 mg wywołuje całkowitą analgezję.

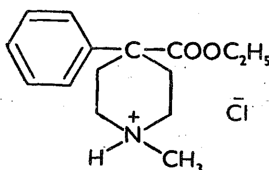
Przeciwwskazane jest równoczesne podawanie morfiny, barbituranów, związków wpływających na oddech. Przedawkowanie leczy się nalorfiną.

c. Pochodne piperydyny

Czwartorzędowy atom węgla występuje również u pochodnych piperydyny. U pochodnych tych znaleziono również działanie przeciwbólowe. Do grupy tych leków należą:

PETYDYNA — *PETHIDINUM*

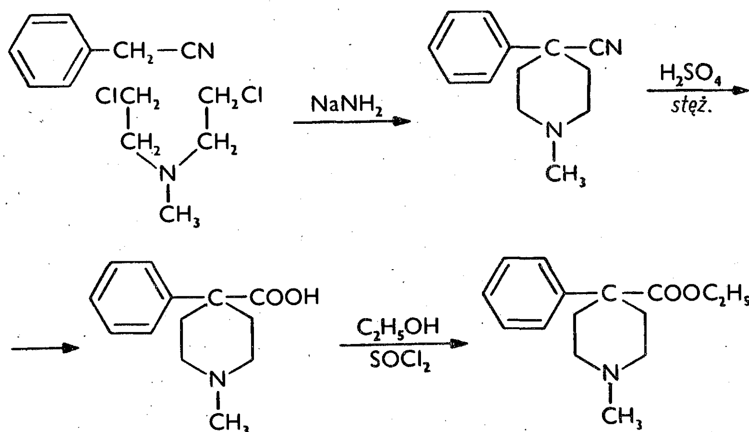
Chlorowodorek petydyny. *Pethidinum hydrochloricum.* Centralgin. Demerol. Dolantin. Dolosal. Lidolum. *Meperidine hydrochloride.* Contradol. Chlorowodorek 1-metylo-4-fenylo-4-karbetoksypiperydyny.



$C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o właściwym, początkowo kwaśnym, później silnie gorzkim smaku. Chlorowodorek łatwo rozpuszcza się w wodzie, etanolu, rozcieńczonym alkoholu, w 5 częściach gliceryny, w 2 częściach chloroformu. Temp. topn. 187—189°.

Związek ten otrzymuje się przez kondensację cyjanku benzylu z bis-chloroetylometyloaminą w obecności amidku sodowego. Powstały nitryl zmydla się kwasem siarkowym do wolnego kwasu, a następnie estryfikuje alkoholem etylowym w obecności chlorku tionylu:



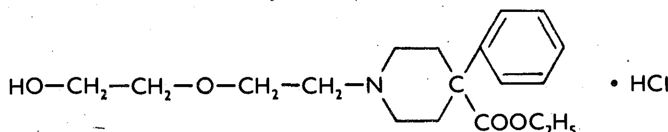
Właściwości analgetyczne petydyny są dwukrotnie słabsze od kodeiny i dziesięciokrotnie słabsze od morfiny. Chlorowodorek petydyny ma właściwości spazmolityczne — przeciwskurczowe typu papaweryny, działa depresyjnie na mięśnie gładkie. Zaczepia ona za parasympatyczne włókna nerwowe i wskutek tego ma również działanie typu atropiny. Jej działanie przeciwskurczowe jest silniejsze od papaweryny i słabsze od atropiny.

Podaje się ją doustnie w dawce 0,025 g 1—3 razy dziennie lub w zastrzykach domięśniowych lub dożylnych w dawce 0,1 g.

Częste stosowanie petydyny może prowadzić do nałogu.

ETOXERIDINE

Carbetidine. Chlorowodorek 1-[2-(2-hydroksyetoksy)-etylo]-4-fenylo-4-karbetoksypiperydyny.

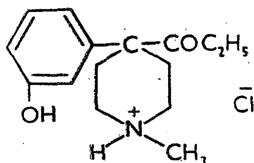


$C_{18}H_{27}NO_4 \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Temp. topn. 118°.

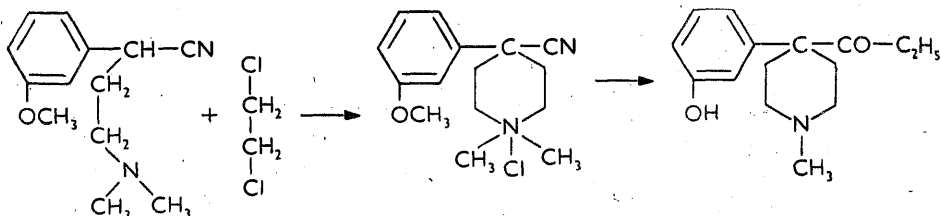
Silniejszy środek znieczulający od petydyny. Podaje się go doustnie w dawce 10 do 20 mg lub w postaci zastrzyków podskórnych lub domięśniowych.

Ketobemidon. Chlorowodorek 1-metylo-4-(m-hydroksyfenylo)-piperydyno--4-etyloketonu.



$C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

Otrzymuje się go z m-metoksyfenyloacetonitrylu, który alkilowany chlorkiem 2-dwumetyloaminoetylowym daje dwumetyloamino-m-metoksyfenyloacetonitryl. Otrzymana pochodna pod działaniem chlorku etylenu tworzy pochodną piperydynową, a następnie poddana reakcji Grignarda z bromkiem metylomagnezowym przy równoczesnym odmetylowaniu hydroksylu fenylowego daje kliradon:



Kliradon jest związkiem pokrewnym dolantynie. Ma to samo zastosowanie. Działanie jego jest dwukrotnie silniejsze od morfiny.

W tym szeregu pochodnych stwierdzono znaczenie podstawników przy atomie azotu: grupa metylowa i etylowa mają w przybliżeniu to samo działanie. Podstawniki o dłuższym łańcuchu obniżają działanie. Szczególnie wyraźnie zaznacza się to obniżenie przy grupach cykloheksylowej i benzylowej. Według siły działania podstawniki można uszeregować w następujący sposób:

metyl = etyl > propyl > cykloheksyl > benzyl

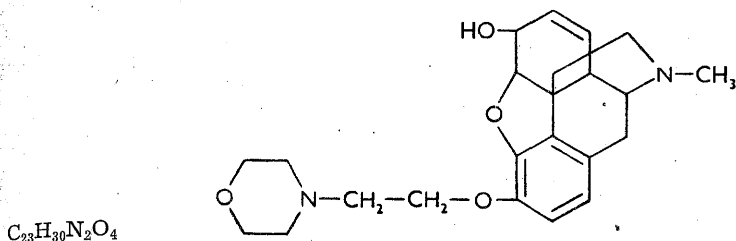
2. LEKI PRZECIWKASZLOWE

Morfina należy do leków o działaniu centralnym. Obniża ona, między innymi, pobudliwość komórek ośrodka oddechowego, biorących udział w odruchu kaszlu. Dlatego ma ona właściwości przeciwkaszlowe. Nie znalazła ona jednak praktycznego zastosowania jako lek przeciwkaszlowy ze względu na właściwości narkotyczne. Osłabienie tych właściwości możliwe jest przez metylowanie, zablokowanie grupy wodorotlenowej — fenolowej morfiny. Typowym przedstawicielem i najczęściej stosowanym

środkiem przeciwkaszlowym tego typu jest metylomorfina = kodeina. Takie samo zastosowanie mają etylomorfina = dionina, dwuhydrokodeinon = dikodid. Jednakże i te leki mają działanie analgetyczne wprawdzie osłabione, lecz mogące prowadzić do narkomanii. Z pochodnych morfiny na uwagę zasługuje:

PHOLCODINE

Morfolinyloetylomorfina. Eter 3-(2-morfolinoetylo)-morfinowy.



$C_{23}H_{30}N_2O_4$

Biały, krystaliczny proszek o bardzo gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 50 częściach wody, w 8,5 części wody wrzącej, w 3 częściach alkoholu benzylowego. Łatwo rozpuszcza się w acetonie i chloroformie, trudno w eterze. Temp. topn. 98°.

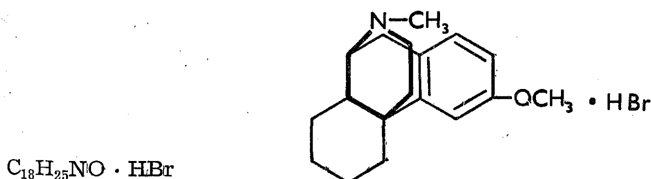
Lek ten wprowadzony został w r. 1950 we Francji jako środek przeciwkaszlowy o trzykrotnie większej sile działania od kodeiny. Różni się on od morfiny i kodeiny tym, że wywołuje bardziej trwały efekt i rzadko powoduje depresje oddechu. Jest on 5 do 7 razy mniej toksyczny od kodeiny, nie powoduje zaparcia ani zaburzeń w trawieniu.

Podaje się go drogą doustną w dawce 5 do 15 mg.

Właściwościami przeciwkaszlowymi obdarzone są również optyczne izomery pochodnych morfiny, mianowicie prawoskrętne morfinany. Z tego typu leków w terapii stosujemy:

ROMILAR

Tusilan. Dextromethorphan. Bromowodorek d-3-metoksy-N-metylomorfinanu.



$C_{18}H_{25}NO \cdot HBr$

Białe kryształy o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 30 częściach wody. Syntetyczna pochodna morfiny o silnych właściwościach przeciwkaszlowych, prawie pozbawiona działania analgetycznego.

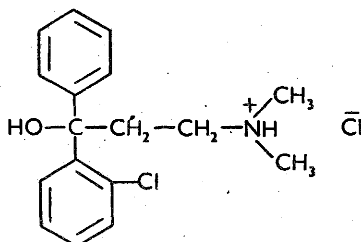
Podaje się go zwykle drogą doustną w dawce 10—20 mg do czterech razy dziennie.

Lewoskrętna odmiana romilaru — Laevomethorphan nie jest stosowana w lecznictwie.

Do dalszych leków przeciwkaszlowych należą:

DETIGON

Chlorowodorek 1-fenylo-1-o-chlorofenylo-3-dwumetyloamino-1-propanolu.



$C_{17}H_{20}NOCl \cdot HCl$

Związek ten hamuje centralnie podniety kaszlowe i działa obwodowo miejscowo znieczulająco, co wywołuje dodatni wpływ na stany podrażnienia płuc, przełyku, gardła. Działanie przeciwkaszlowe odpowiada mniej więcej sile działania kodeiny, przy czym detigon nie wykazuje efektu ubocznego, jak depresji oddechu, senności, obstrukcji i jest dobrze znoszony.

Stosuje się go jako środek uspokajający kaszel, u palaczy i w ostrych, i chronicznych bronchitach.

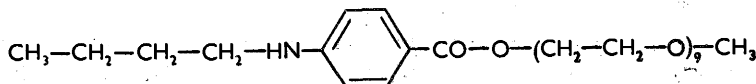
Podaje się go w dawce 15 do 20 kropli 5% roztworu 3 do 4 razy dziennie.

Detigon ma właściwości miejscowo znieczulające. Leki tego typu stanowią odrębną grupę leków przeciwkaszlowych. Ich działanie polega prawdopodobnie na właściwościach miejscowo znieczulających oraz częściowo na działaniu centralnym. Hamują one odbieranie wrażeń czuciowych i wskutek tego obwodowo osłaniają wrażliwość na podniety kaszlowe, centralnie hamują one przenoszenie impulsów kaszlowych. Dzięki tym właściwościom ta grupa leków ma pewną przewagę nad lekami typu alkaloidów: są one dobrze znoszone przez chorego, nie powodują depresji oddechu, nie sprowadzają przyzwyczajenia, a więc nałogu.

Do tej grupy leków należą:

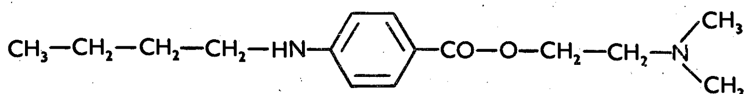
TESSALON

Benzononatin. Ester nonaetylenoglikolojednometyloeteru kwasu p-n-butyloaminobenzoesowego.



$C_{30}H_{53}NO_{11}$

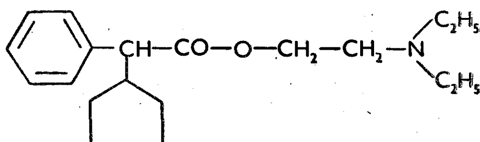
Lek ten w budowie swej przypomina pantokainę:



Działa obwodowo na receptory czuciowe, centralnie hamując przenoszenie impulsów, tym przeważa nad kodeiną. Jest to lek dobrze znoszony i ma długotrwałe działanie. Podaje się go doustnie w dawce 50 do 100 mg trzy razy dziennie, albo podskórnie lub dożylnie.

TOCLASE

Carbetopentan. Ester dwuetyloaminoetylowy kwasu 1-fenylocyklopentano--1-karboksylowego.



$C_{19}H_{29}NO_2$

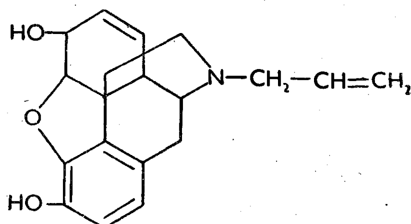
Stosuje się go przy ostrym i chronicznym kaszlu, powstałym na skutek przeziębienia, kaszlu u palaczy.

3. ANTAGONISTY NARKOTYKÓW

Pierwsze spostrzeżenie o możliwości otrzymania leków antagonizujących działanie morfiny dokonane zostało w r. 1915 przez Pohla, który zsyntetyzował N-allilo-nor-kodeinę. Znaczenie antagonistycznego działania leków w stosunku do morfiny wyzyskane zostało dopiero w r. 1942. Stwierdzono, że grupa metylowa przy atomie azotu w cząsteczce morfiny ma bardzo ważne znaczenie: decyduje ona w wielu przypadkach o działaniu morfiny. Zastąpienie tej grupy np. grupą allilową, jak to przeprowadził Pohl w stosunku do kodeiny, daje pochodne o antagonistycznym działaniu w stosunku do morfiny. Pochodna taka jest obecnie stosowana w lecznictwie jako:

NALORFINA — *NALORPHINE*

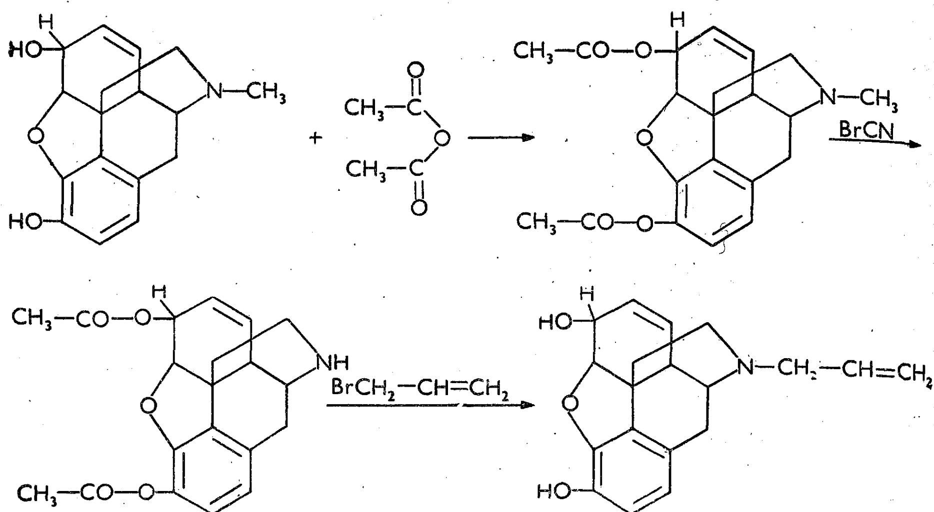
Nalline. Lethidrone. Chlorowodorek N-allilonormorfiny.



$C_{19}H_{21}NO_3$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, w etanolu (6,1%), słabo rozpuszcza się w chloroformie, nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 265—270°.

Otrzymuje się nalorfinę przez acetylowanie grup wodorotlenowych morfiny za pomocą bezwodnika kwasu octowego. Otrzymaną dwuacetylomorfinę poddaje się działaniu bromku cyjanu, a następnie ogrzewa z bromkiem allilowym:

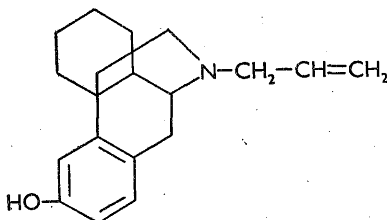


Jest to pochodna morfiny mająca słabe działanie analgetyczne. Stanowi ona antagonistę analgetyków narkotycznych takich, jak morfina. Odwraca ona depresję oddechu, częstość oddechu pacjenta narkotyzowanego. Stanowi zatem *antidotum* w przypadku przedawkowania morfiny lub jej pochodnych. Nie ma jednak znaczenia przy odzwyczajaniu od morfinizmu.

Do tej samej grupy leków należy również:

LORFAN

(—)-3-Hydroksy-N-allilomorfinan. Levallorphan.



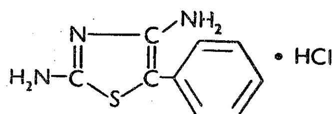
$C_{19}H_{25}NO$

Podobnie jak w morfinie, zastąpienie grupy metylowej przy atomie azotu prowadzi do antagonisty morfiny — n a l o r f i n y, tak samo w d r o m o r a n i e — zastąpienie grupy metylowej grupą allilową daje związek o podobnym antagonistycznym działaniu. Lorfan usuwa stany depresji oddechu w zatruciach alkaloidami makowca. Ponieważ czas trwania działania antagonistów jest znacznie krótszy aniżeli działanie analgetyczne, przeto potrzebne jest kilkakrotne podawanie tych leków. Nalorfina i lorfan antagonizują działanie wszystkich podobnie działających narkotyków.

Pierwsze wyniki badań nad otrzymaniem związku antagonizującego działanie morfiny, usuwającego przyzwyczajenia do niej osiągnięte zostały w r. 1955. Ten typ działania znaleziono nie wśród pochodnych morfiny, lecz w grupie tiazoli. Związkiem o takim działaniu jest:

AMIPHENAZOLE

Daptazol. Chlorowodorek 2,4-dwuamino-5-fenylotiazolu.

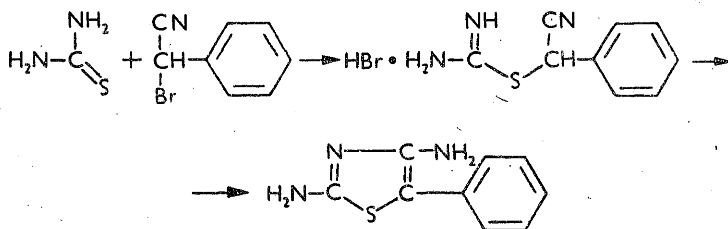




$C_9H_9N_3S \cdot HCl$

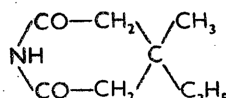
Biały lub lekko kremowy, krystaliczny proszek bez zapachu o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 25 częściach wody, rozpuszcza się w alkoholu, nie rozpuszcza się w eterze. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie gorącej, lecz powoli ulega hydrolizie.

Otrzymuje się go z cyjanku bromobenzylowego działaniem tiomocznika. Powstaje nietrwały związek pośredni, który zamyka pierścień do bromowodorku aminofenazolu. Wolną zasadę otrzymuje się przez zobojętnienie, a działaniem kwasu solnego — chlorowodorek.



Amifenazol ma słaby wpływ na przeciwbólowe działanie morfiny, wywiera natomiast długotrwałe działanie na depresyjne właściwości morfiny. Działanie to objawia się również i w stosunku do innych związków nie tylko do pochodnych morfiny, np. w przypadku zatrucia barbituranami. Nadto związek ten zmniejsza lub nawet usuwa przyzwyczajenie do morfiny.

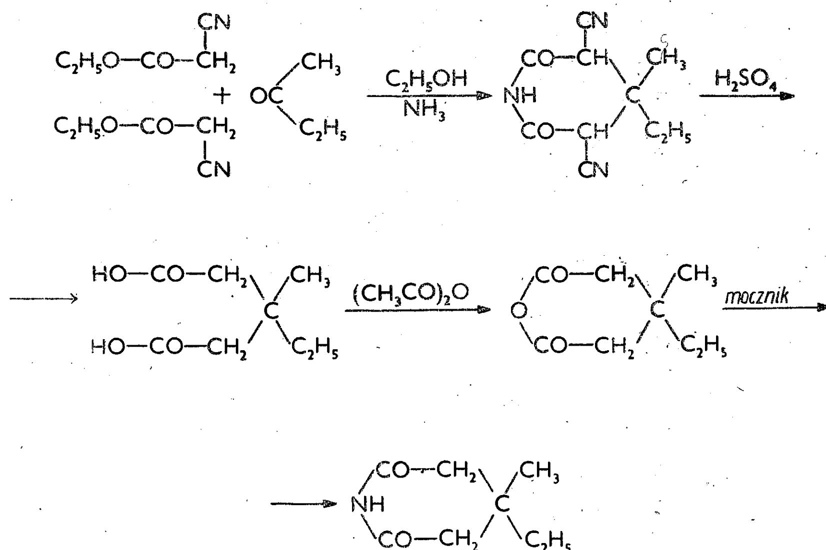
Megimid. Imid kwasu 3-etylo-3-metyloglutarowego.





Wprowadzony do lecznictwa w r. 1954.

Otrzymuje się go z ketonu etylometylowego, który w reakcji z cyjanooctanem etylu w alkoholowym roztworze amoniaku i w temperaturze 0° daje 2,4-dwucyjano-3-etylo-3-metyloglutarimid, który hydrolizowany kwasem siarkowym daje kwas 3-etylo-3-metyloglutarowy. Otrzymany kwas pod działaniem bezwodnika kwasu octowego daje odpowiedni bezwodnik, który z mocznikiem w temp. 200° daje preparat Bemegride:



Związek antagonizujący działanie barbituranów.

II. ANALGETYKI NIENARKOTYCZNE

Wszystkie należące do tej grupy leki wpływają na temperaturę ciała i dlatego często nazywa się je lekami przeciwgorączkowymi — antipyretica.

Do wykonania pracy i utrzymania procesów życiowych ustrój potrzebuje stałego dopływu pewnej ilości energii (człowiek 2400 do 3000 kalorii na dobę). Energię tę czerpie on z procesów przemiany materii: doprowadzony do ustroju pokarm ulega spaleniu przy współudziale tlenu, pobiera-

nego przy oddychaniu. Wyzwolona w tych procesach energia potencjalna zamienia się częściowo w energię cieplną, częściowo w energię ruchu.

Równocześnie z procesami, zmierzającymi do wytworzenia energii cieplnej w ustroju przebiegają procesy wymiany tego ciepła z otoczeniem. Oddawanie ciepła przez człowieka w stanie spoczynku przy średniej temperaturze i wilgotności przedstawia się wg Rubnera następująco:

przy oddychaniu	35 kal.	=	1,30%
„ pracy	51 „	=	1,89%
na ogrzanie pokarmów	42 „	=	1,56%
„ odparowanie wody	558 „	=	20,66%
„ skutek przewodnictwa	833 „	=	30,85%
„ „ promieniowania	1181 „	=	43,74%
razem	2700 kal.	=	100%

W oddawaniu więc ciepła dominującą rolę odgrywa skóra (promieniowanie i przewodnictwo), przez którą normalnie ustrój oddaje około 73% ogólnej ilości wydalanego ciepła. Następne miejsce zajmuje odparowanie potu. Tą drogą normalnie wydala się około 20% ciepła (ciepło parowania wody w temperaturze ciała ludzkiego wg Rubnera wynosi około 600 kal.).

Organizm ciepłokrwistych porównać można do termostatu: temperatura ich ciała utrzymuje się na stałym poziomie, przy którym procesy wytwarzania ciepła są dostosowane do procesów jego wydalania. U człowieka zdrowego procesy te znajdują się w równowadze w temperaturze 37°.

Reakcje odbywające się w organizmie w procesach przemiany materii, jak i wszystkie reakcje chemiczne, podlegają prawu van't Hoffa, to znaczy zależą od temperatury otoczenia. Podniesienie lub obniżenie temperatury środowiska o 1° przyspiesza lub opóźnia szybkość reakcji o około 10%, tym samym następuje zwiększenie lub zmniejszenie wytwarzania ciepła, a więc mogłoby powstać niebezpieczeństwo przegrzania lub przechłodzenia organizmu.

Termostat dla sprawnego funkcjonowania musi być zaopatrzony w termoregulator, przyrząd regulujący jego temperaturę. Tak samo ustrój rozporządza odpowiednim urządzeniem, które utrzymuje jego temperaturę na stałym poziomie, regulując procesy wytwarzania i oddawania ciepła. Urządzenie to, to znajdujący się w mózgu ośrodek termoregulacyjny oraz związane z nim ośrodki produkcji ciepła = przemiany materii i ośrodki biorące udział w oddawaniu ciepła: naczynioruchowy, wydalania potu i oddechowy.

Ośrodek termoregulacyjny jest specjalnie wrażliwy na temperaturę omywającej go krwi. Obniżenie ciepłoty krwi, np. wskutek spadku temperatury zewnętrznej, powoduje zachwianie równowagi termicznej. Ażeby przywrócić zachwianą równowagę, organizm musi podnieść temperaturę krwi do normy. W tym celu z jednej strony zwiększa się produkcja ciepła, a z drugiej — ogranicza jego wydalanie przez zmniejszenie dopływu krwi do skóry na skutek zwężenia naczyń krwionośnych, oraz przez

zmniejszenie wydalania potu. Powstała wówczas nadwyżka ciepła podnosi temperaturę krwi. Z chwilą, kiedy krew osiągnie temperaturę normalną (37°), dalsza „nadprodukcja" ciepła staje się zbędna — powraca równowaga pomiędzy procesami wytwarzania i oddawania ciepła.

Ośrodek termoregulacyjny u człowieka nastawiony jest normalnie na temperaturę 37°. Może on jednak w pewnych wypadkach ulec przestawieniu na inne temperatury. Produkty rozpadu białka, toksyny bakteryjne itp. ciała występujące we krwi, np. przy chorobach zakaźnych, zmieniają wrażliwość ośrodka termoregulacyjnego, nastawiając go na wyższą temperaturę — organizm gorączkuje. Temperatura krwi staje się tym samym za niska. Dla osiągnięcia poziomu, na jaki nastawił się teraz ośrodek termoregulacyjny, przebiegają procesy analogiczne do opisanych wyżej: zwiększa się produkcja ciepła przy zmniejszonym wydalaniu — skóra staje się zimna, występują dreszcze. Z chwilą osiągnięcia przez krew temperatury, na jaką nastawił się ośrodek, ustala się równowaga oddawania i wytwarzania ciepła.

Po zniknięciu przyczyn wywołujących gorączkę pobudliwość ośrodka termoregulacyjnego wraca do normy. Wówczas krew posiada temperaturę zbyt wysoką, organizm przeto wstrzymuje produkcję ciepła, oddając równocześnie posiadany jego nadmiar. Na skutek zwiększonego oddawania ciepła skóra silnie się ogrzewa, występują poty, temperatura wraca do normalnego poziomu.

Na ośrodek termoregulacyjny oddziaływają nie tylko toksyny bakteryjne itp. czynniki chorobotwórcze, lecz również niektóre substancje chemiczne powodując obniżenie lub podwyższenie temperatury ciała. W zależności od wywołanego przez nie efektu dzielimy je na:

1. Leki przeciwgorączkowe.
2. Leki wywołujące gorączkę — pirogeny.

Lecznictwo rozporządza dziś znaczną liczbą leków przeciwgorączkowych. Czy jednak stosowanie ich jest wskazane w każdym przypadku gorączki, jest dotychczas kwestią nie rozstrzygniętą definitywnie. Wystąpienie gorączki w procesach zakaźnych należy uważać za objaw samoobrony organizmu. Faktycznie w tych warunkach jego siły obronne rozwijają się lepiej, aniżeli w przypadku bezgorączkowego przebiegu choroby.

Znaczenie lecznicze gorączki doceniane było już w starożytności. Hipokrates uważał gorączkę za *„calor praeter naturam"*, za pomocą którego *Physis* przekształca fałszywie pomieszane soki ustroju. Galen przyjmował gorączkę za lek naturalny. Pogląd ten przetrwał do 18 wieku. Zwalczanie gorączki rozpoczęło się dopiero w 19 wieku, kiedy to otrzymano pierwsze leki chemiczne, właśnie z grupy antypiretyków.

Obecnie zwalcza się gorączkę tylko w przypadku podniesienia się jej do poziomu groźnego dla życia, albo też przy chronicznym jej przebiegu, związanym z utratą apetytu, oszołomieniem, bólami.

Znaczenie środków przeciwgorączkowych podnosi fakt, że wszystkie one w większym lub mniejszym stopniu działają łagodząco na ból oraz dają dobre usługi w leczeniu reumatyzmu. Z tego wynika, że leki przeciwgorączkowe są zarazem środkami:

przeciwgorączkowymi — *antipyretica*
przeciwbólowymi — *analgetica*
przeciwnerwobólowymi — *antineuralgica*
przeciwreumatycznymi — *antirheumatica*

Ważniejsze leki przeciwgorączkowe pod względem chemicznym należą do kilku grup:

1. pochodne pirazolonu
2. pochodne aniliny
3. pochodne kwasu salicylowego i sam kwas salicylowy
4. pochodne chinoliny.

Pod względem farmakodynamicznym należy je podzielić na trzy grupy:

1. Antypiretyki właściwe, obejmujące pochodne: pirazolonu i aniliny.
2. Leki przeciwreumatyczne, obejmujące: kwas salicylowy i jego pochodne, pochodne chinoliny i pirazolidyny.
3. Leki przeciwmalaryczne, obejmujące chininę i jej pochodne oraz leki syntetyczne. Ta grupa leków omówiona zostanie przy chemoterapeutykach.

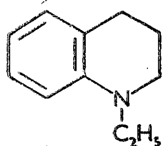
1. ANTYPIRETYKI WŁAŚCIWE

Pierwsza wzmianka o lekach przeciwgorączkowych pochodzi od Konrada von Megenberga, który w r. 1350 w dziele swym pt. „Księga Natury" podaje, że sok z kwiatów wierzby — *salix* — leczy człowieka gorączkującego. Sporo jednak upłynęło czasu, zanim ciała czynne wierzby — *Salix* — pochodne kwasu salicylowego znalazły zastosowanie w lecznictwie. Spostrzeżenie Megenberga poszło tymczasem w zapomnienie, a za pierwszy znany i stosowany w praktyce lekarskiej środek przeciwgorączkowy uchodzi na ogół kora chinowa, przywieziona do Europy w r. 1640, tj. w około 300 lat po spostrzeżeniu Megenberga.

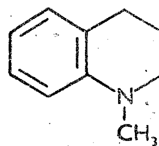
Syntezę leków chemicznych w ogóle zapoczątkowało otrzymanie pierwszego sztucznego leku przeciwgorączkowego. Wydarzenie to poprzedziły badania nad korą chinową, uwieńczone wyodrębnieniem w r. 1820 przez Pelletier i Caventou alkaloidu chininy i wykazanie na drodze fizjologicznej, że alkaloid ten jest ciałem czynnym, przeciwgorączkowym kory chinowej.

W dalszych badaniach nad budową chemiczną chininy wykazano, że jest ona pochodną chinoliny. Dowód ten przeprowadził w r. 1842 Ch. Gerhardt, otrzymując chinolinę podczas destylacji chininy z ługiem potasowym. Poszukiwanie pochodnych chinoliny obdarzonych właściwościami

przeciwgorączkowymi przybrało realną postać z chwilą syntetycznego otrzymania chinoliny przez Zd. Skraupa w r. 1879. Prawie równocześnie z tą syntezą pojawiają się pierwsze leki przeciwgorączkowe otrzymane na drodze syntetycznej: N-metyloczterohydrochinolina, której kwaśny siarczan wprowadzono do lecznictwa pod nazwą Kairolina-M, oraz N-etyloczterohydrochinolina, której kwaśny siarczan otrzymał nazwę Kairolina-A. Obie te pochodne zostały otrzymane przez Königsa i Hoffmanna. Mają one następującą budowę:

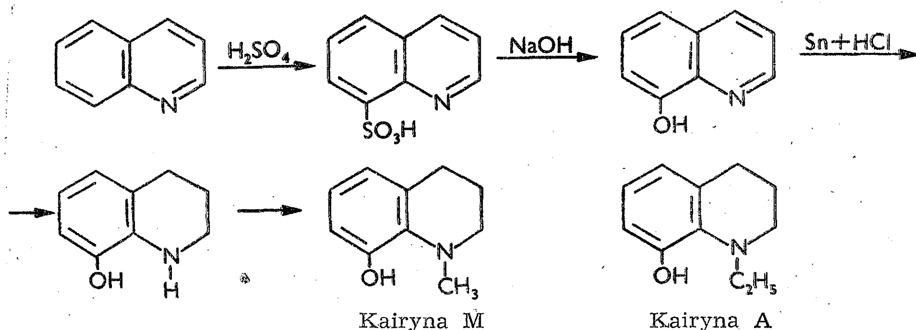


Kairolina A



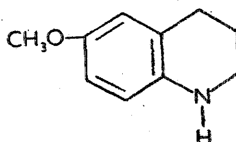
Kairolina M

Działając kwasem siarkowym na chinolinę, a następnie stapiając z wodorotlenkiem sodowym otrzymamy kwas 8-hydroksychinolinosulfonowy. O. Fischer otrzymał w r. 1882 o-hydroksyczterohydrochinolinę. Pochodne, podstawione przy atomie azotu: metylowa i etylowa, wprowadzone zostały do lecznictwa pod nazwą Kairyna-M i Kairyna-A, jako środki przeciwgorączkowe, mające całkowicie zastąpić chininę:



Kairyna M Kairyna A

Dalszą pochodną tego szeregu środków przeciwgorączkowych otrzymał w r. 1885. Zd. Skraup; jest nią p-metoksyczterohydrochinolina. Wodne roztwory otrzymanej pochodnej oraz jej soli barwią się od chlorku żelazowego na zielono i dlatego związek ten otrzymał nazwę: Thallina:

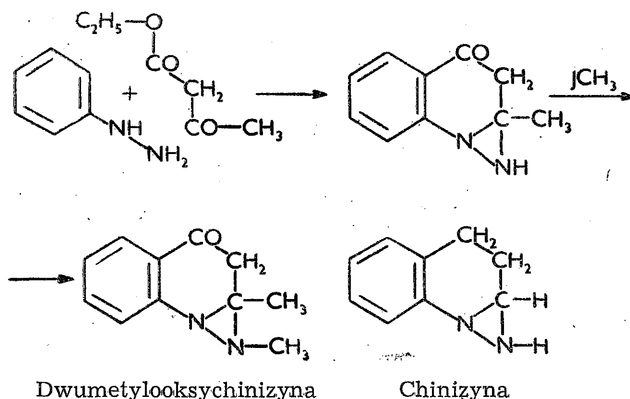


Te pierwsze leki syntetyczne obniżają wprawdzie temperaturę ciała i są właściwymi lekami przeciwgorączkowymi, mają jednak przykre działanie uboczne: zastosowane wewnętrznie wywołują wymioty, sinicę, a na-

wet zapaść. Z tych względów zostały wycofane z lecznictwa i dziś już mają znaczenie tylko teoretyczne i historyczne.

Istotny postęp w syntezie leków przeciwgorączkowych stanowi synteza antypiryny — środka przeciwgorączkowego, posiadającego dziś jeszcze podstawowe znaczenie w lecznictwie.

Syntezę antypiryny przeprowadził Ludwik Knorr w r. 1883 przez kondensację fenylohydrazyny z estrem acetylooctowym, a następnie działanie jodkiem metylu na otrzymany produkt kondensacji. Zasugerowany przebiegiem reakcji w klasycznych metodach otrzymywania pochodnych chinoliny przez kondensację aniliny z ketonami lub estrami beta-ketokwasów, sądził Knorr, że i w tym przypadku otrzymał pochodną chinoliny, tak wówczas modnego preparatu. Przypuszczenie to potwierdzały zresztą przeciwgorączkowe właściwości otrzymanego produktu. Z tych względów domniemaną pochodną chinoliny nazwał on dwumetylooksychinizyną, wywodząc ją od hipotetycznego związku — chinizyny. Przebieg reakcji kondensacji Knorr przedstawił następującym równaniem:



Dwumetylooksychinizyna Chinizyna

a. Pochodne pirazolonu

Właściwy przebieg reakcji kondensacji został ustalony przez Knorra w dalszych jego badaniach. Produktem kondensacji w istocie jest pochodna pirazolonu: metylofenylopirazolon, który po zmetylowaniu przechodzi w dwumetylofenylopirazolon = antypirynę. W ten sposób otrzymano jeden z pierwszych syntetycznych leków przeciwgorączkowych, lek należący do grupy pirazolonu.

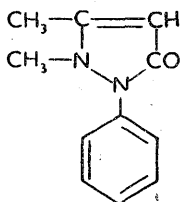
Obecnie grupa pirazolonu obejmuje następujące leki:

Fenylodwumetylopirazolon = antypiryna.
Dwumetyloaminofenylodwumetylopirazolon = piramidon.
Fenylodwumetylopirazolonoaminometanosulfonian sodowy = melubryna.
Fenylodwumetylopirazolonometyloaminometanosulfonian sodowy = nowalgina.

Poza tym do tej grupy należy zaliczyć leki kombinowane, związki cząsteczkowe grupy pirazolonu, oraz pochodne pirazolidyny.

ANTYPIRYNA — *ANTIPYRINUM*

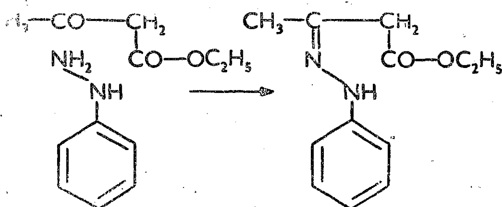
Analgesin. Phenazonum. Fenylodwumetylopirazolon. *Phenyldimethylpyrazolonum.* 1-Fenylo-2,3-dwumetylopirazol-5-on. (FP III).



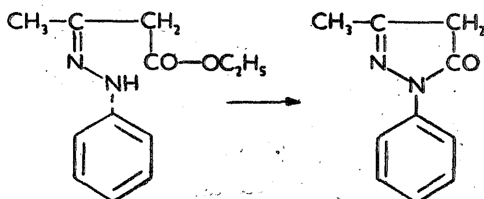
$C_{11}H_{12}N_2O$

Bezbarwne tabliczki lub biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o słabogorzkim smaku. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 1,3 części spirytusu, w 1,5 części chloroformu, w 50 częściach eteru. Temp. topn. 110 — 113°.

Antypirynę otrzymuje się według procesu Knorra: do świeżo przedestylowanej fenylohydrazyny wlewa się powoli, stale mieszając, tak aby temperatura nie przekraczała 20°, obliczoną ilość czystego estru acetylooctowego. Podczas tej reakcji powstaje odpowiedni fenylohydrazon, ester fenylohydrazynoacetylooctowy:



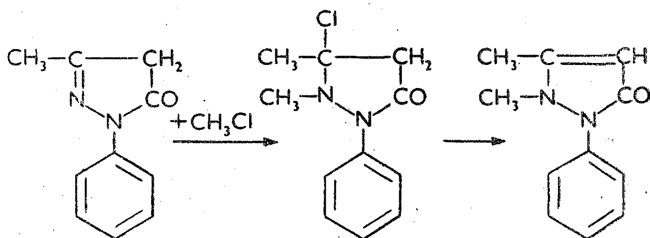
Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia, przy czym początkowo reakcja zachodzi przy temp. 100°, a następnie w miarę powstawania alkoholu etylowego temperatura obniża się do 88°. W fazie tej zachodzi dalsza kondensacja; podczas reakcji wydziela się alkohol i następuje zamknięcie pierścienia:



Masę rozcieńcza się 50° alkoholem etylowym i oziębia do 20°. Wykrystalizowuje 1-fenylo-3-metylopirazolon.

Metylowanie otrzymanej pochodnej odbywa się za pomocą chlorku metylu. Reakcję prowadzi się w autoklawie w temp. 115° pod ciśnieniem

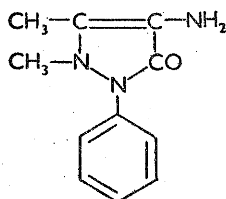
do 12 atm. W pierwszej fazie następuje przyłączenie całej cząsteczki chlorku metylu, przy czym grupa metylowa wchodzi w położenie 2, tzn. do atomu azotu. Wiązanie podwójne pęka i następnie po wewnętrznym przegrupowaniu powstaje chlorowodorek antypiryny, z którego działaniem ługu sodowego otrzymuje się antypirynę:



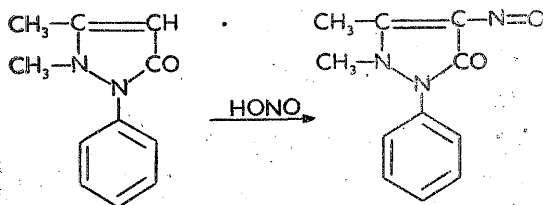
Fenylometylopirazolon, otrzymany w reakcji kondensacji fenylohydrazyny z estrem acetylooctowym, nie ma działania antypiretycznego. Staje się on lekiem przeciwgorączkowym dopiero po wprowadzeniu grupy metylowej do atomu azotu w pozycji 2. Decydującą więc rolę odgrywa tu metylowany trzeciorzędowy atom azotu. Farmakolog Filehne spostrzegł, że grupa taka występuje również w kairolinie i kairynie, znanych już podówczas lekach przeciwgorączkowych. Obecność takiej grupy została stwierdzona również w cząsteczce morfiny. Opierając się na tych spostrzeżeniach Filehne przypisał grupie tej specjalne znaczenie farmakodynamiczne. Sądził on mianowicie, że wprowadzenie drugiej takiej grupy do cząsteczki antypiryny powinno dać związek o szczególnych właściwościach leczniczych. Założenie okazało się słuszne. W wyniku badań farmakologicznych istotnie znaleziono tego rodzaju pochodną antypiryny, obdarzoną specjalnie silnymi właściwościami przeciwgorączkowymi i analgetycznymi. Pochodną tą jest dwumetyloaminofenylodwumetylopirazolon, otrzymany przez Stolza w r. 1893. W następstwie przeprowadzonych badań pochodna ta została wprowadzona do lecznictwa w r. 1896 i otrzymała nazwę P i r a m i d o n.

W cząsteczce antypiryny w pozycji 4 znajduje się jeden atom wodoru zdolny do reakcji. Podstawienie tego atomu wodoru grupą aminową prowadzi do bardzo ważnego produktu wyjściowego do syntezy pochodnych antypiryny. Związkiem tym jest:

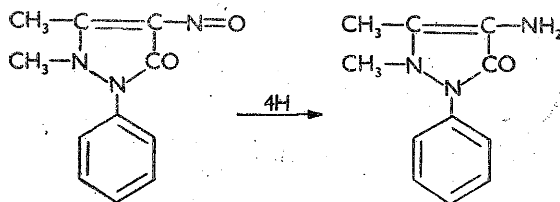
AMINOANTYPIRYNA



Otrzymuje się ją z antypiryny: do stężonego roztworu antypiryny w kwasie solnym, oziębionym do 0°, dodaje się wodnego roztworu azotynu sodowego. W tych warunkach powstaje nitrozoantypiryna, którą oczyszcza się przez krystalizację z alkoholu:



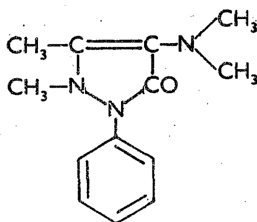
Nitrozoantypirynę rozpuszcza się następnie w kwasie octowym 30% i alkoholu etylowym, po czym redukuje się pyłem cynkowym w temperaturze nie wyższej niż 40°. Redukcję można przeprowadzić kwaśnym siarczynem sodowym lub siarczkami alkalicznymi:



Aminoantypiryna jest produktem wyjściowym do otrzymywania dalszych pochodnych pirazolonu, do których należą:

PIRAMIDON — *PYRAMIDONUM*

Amidopiryna. Amidopyrinum. Aminophenazon. Dwumetyloaminoantypiryna. 1-Fenylo-2,3-dwumetylo-4-dwumetyloaminopirazol-5-on. *Pyrazolonum dimethylaminophenyldimethylicum.* (FP III).

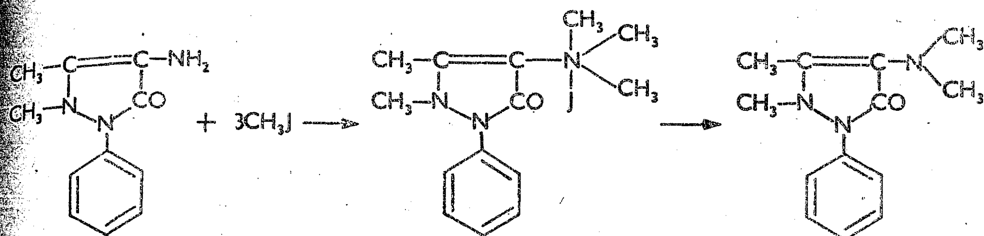


$C_{13}H_{17}N_3O$

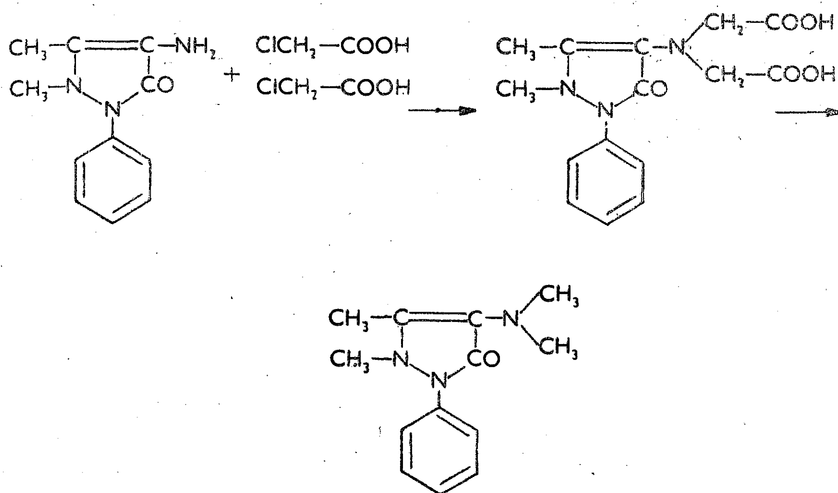
Bezbarwne, bezwonne, drobne kryształki o słabo gorzkawym smaku. Rozpuszcza się w 18 częściach wody, w 2 częściach spirytusu 95°, bardzo łatwo rozpuszcza się w chloroformie. Temp. topn. 107—109°.

Piramidon otrzymuje się przez metylowanie aminoantypiryny za pomocą chlorku, jodku lub siarczanu metylowego. W reakcji tej powstaje sól

czwartorzędowej zasady, która ogrzewana w roztworze wodnym lub alkoholowym traci haloidek alkilowy i przechodzi w piramidon:



Lepsze wyniki otrzymuje się przy metylowaniu za pomocą kwasu jednochlorooctowego. Powstały aminokwas ogrzewa się z kwasem solnym w autoklawie do 120° — następuje oddzielenie dwóch cząsteczek bezwodnika węglowego, produkt przechodzi w piramidon:

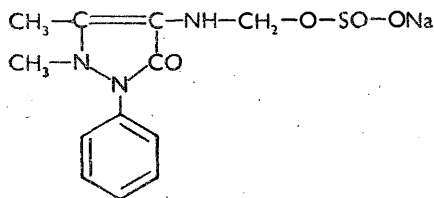


Antypiryna i piramidon należą do najczęściej stosowanych antypiretyków tego szeregu. Podaje się je doustnie w dawce 0,1 do 0,3 g.

Do dalszych pochodnych pirazolonu, stosowanych jako leki przeciwgorączkowe, należą:

MELUBRYNA — *MELUBRIN*

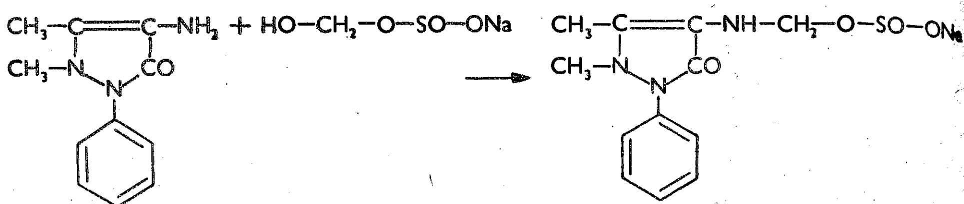
1-Fenylo-2,3-dwumetylo-5-pirazolono-4-aminometanosulfonian sodowy.



$C_{12}H_{14}N_3O_4SNa$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno w alkoholu. Temp. topn. 231—233°.

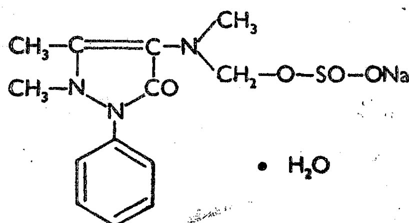
Melubrynę otrzymuje się z aminoantypiryny działaniem 38% formaliny i 39% wodnego roztworu siarczynu sodowego:



Podaje się ją doustnie w dawce 0,5 do 1 g.

NOWALGINA — *NOVALGINUM*

Analgin. Metamizol. Metylomelubryna. *Noramidazophenum.* Pyralgin. Sulpyrine. Fenylodwumetylopirazolonometyloaminometanosulfonian sodowy. 1-Fenylo-2,3-dwumetylo-5-pirazolono-4-metyloaminometanosulfonian sodowy. (FP III).

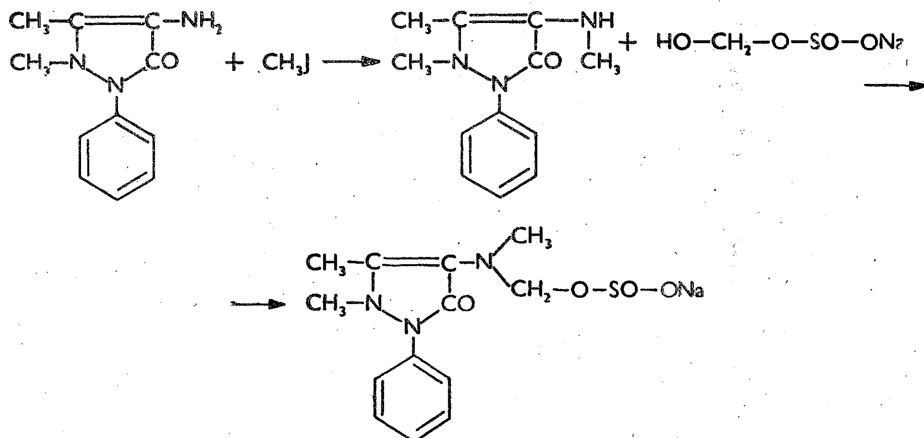




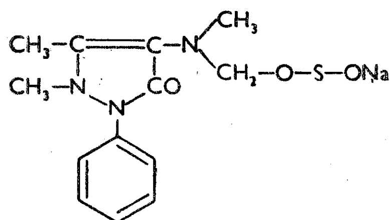
$C_{13}H_{16}N_3O_4SNa \cdot H_2O$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Rozpuszcza się łatwo w wodzie (1 : 1,5) i alkoholu metylowym, trudno w eterze.

Nowalginę otrzymuje się przez metylowanie aminoantypiryny; powstały 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-metyloamino-5-pirazolon poddaje się działaniu formaldehydosiarczynu sodowego:



Pod nazwą nowalginy w piśmiennictwie spotyka się również związek otrzymany działaniem sulfoksylanu sodowego na 1-fenylo-2,3-dwumetylo-4-metyloamino-5-pirazolon:



Podaje się ją doustnie w dawce 0,25 do 1 g.

Pochodne pirazolonu mają zdolność tworzenia związków cząsteczkowych, odgrywających ważną rolę w lecznictwie ze względu na możność występowania u takich pochodnych zjawisk synergizmu i antagonizmu.

Do ważniejszych leków tej grupy, składających się w zasadzie z analgetyku i pochodnej barbiturowej należą:

— z pochodnych antypiryny: salipiryna, hypnal, migrenina;

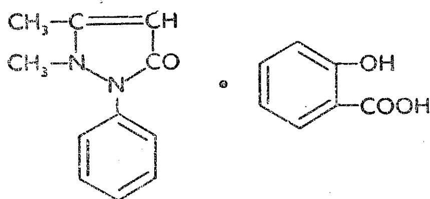
— z pochodnych piramidonu: trigemina, weramon, allional, gardan, kompral, cibalgina, kauzyt.

Wszystkie te leki mają między innymi działanie łagodzące ból, a więc należą do grupy analgetyków.

SALIPIRYNA — *SALIPYRINUM*

Salicylan antypiryny. *Antipyrinum salicylicum. Pyrazolonum phenyldimethylicum salicylicum.* (FP III).

Otrzymany w r. 1890 przez Scholviena. Jest to związek cząsteczkowy, składający się z 1 cząsteczki kwasu salicylowego i 1 cząsteczki antypiryny.




$C_{11}H_{12}N_2O \cdot C_7H_6O_3$

Białe, lśniące, krystaliczne blaszki lub biały, krystaliczny proszek bez zapachu o gorzkosłodkawym smaku. Rozpuszcza się w 200 częściach wody, w 40 częściach wody wrzącej, łatwo rozpuszcza się w chloroformie, trudniej w eterze, rozpuszcza się w 4 częściach spirytusu. Temp. topn. 91—92°.

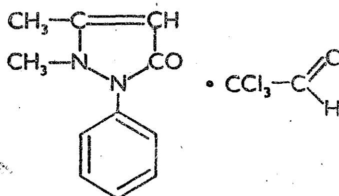
Salipiryna powstaje przez stapianie na łaźni wodnej mieszaniny 1 gramocząsteczki kwasu salicylowego (138 g) i 1 gramocząsteczki antypiryny (188 g). Masa po ostygnięciu krystalizuje. Oczyszcza się ją przez przekrystalizowanie z alkoholu. Można ją również otrzymać przez zmieszanie

roztworu 1 części kwasu salicylowego w 2 częściach eteru z roztworem 1 części antypiryny w 2 częściach wody lub chloroformu. Otrzymany produkt przekrystalizowuje się z alkoholu. Podaje się doustnie w dawce 0,5 g.

HYPNAL

Chloral-antypiryna

Związek cząsteczkowy antypiryny z chloralem w stosunku równocząsteczkowym:




$C_{11}H_{12}N_2O \cdot C_2HO$

Biały, krystaliczny proszek rozpuszczalny w 15 częściach wody. Temp. topn. 67—68°.

Preparat ten otrzymuje się przez rozcieranie równocząsteczkowych ilości antypiryny i chloralu aż do otrzymania płynnej masy, w której powstaje związek cząsteczkowy. Oczyszcza się go przez krystalizowanie z wody. Podaje się doustnie w dawce 1 do 2 g.

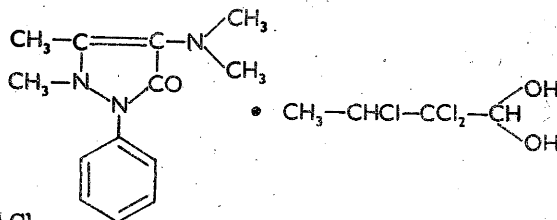
MIGRENINA — *MIGRAENIN*

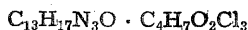
Lek ten stanowi mieszaninę antypiryny, kofeiny i kwasu cytrynowego. Otrzymuje się go przez stapianie 90,5 części antypiryny, 8,9 części kofeiny i 0,6 części kwasu cytrynowego. Otrzymany stop po oziębieniu proszkuje się. Migreninę można też otrzymać przez ogrzewanie na łaźni wodnej do sucha 10 części antypiryny, 9 części kofeiny, 1 części kwasu cytrynowego i 8 części wody. Dawka do 1 g.

TRIGEMINA — *TRIGEMIN*

Asciatine. Butopyrine. Butylochloralhydrat-piramidon.

Związek składający się z równocząsteczkowych ilości piramidonu i wodzianu butylochloralu, czyli wodzianu aldehydu α-dwuchloro-β-chloromasłowego:




$C_{13}H_{17}N_3O \cdot C_4H_7O_2Cl_3$

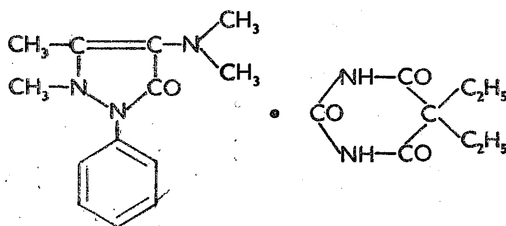
Białe igły, rozpuszczalne w 65 częściach wody, w 2 częściach alkoholu, w 10 częściach eteru. Temp. topn. 85°. Dawka 0,25 g.

Otrzymuje się ją przez rozpuszczenie obu składników w alkoholu i pozostawienie tego roztworu do krystalizacji. Można ją również otrzymać przez stapianie obu składników w stosunku równocząsteczkowym.

WERAMON — *VERAMON*

Optamon. Veramid. Verazin. Verazolon. Verodonum.

Otrzymuje się go przez stapianie 1 gramocząsteczki weronalu z 2 gramocząsteczkami piramidonu w temperaturze nie przekraczającej 125°. W układzie dwuskładnikowym piramidon-weronal tworzy się tylko jeden związek cząsteczkowy i to w stosunku 1 : 1. Wobec tego weramon należy rozpatrywać jako mieszaninę 1 gramocząsteczki związku cząsteczkowego weronal-piramidon i 1 gramocząsteczki piramidonu:



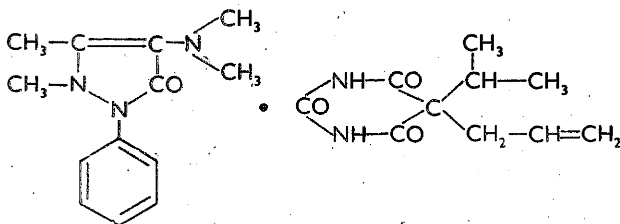

$C_{13}H_{17}N_3O \cdot C_8H_{12}N_2O_3$

Podaje się doustnie w dawce 0,4 do 0,8 g.

ALLONAL — *ALLIONAL*

Dipyrinum allylisopropylbarbituricum

Związek piramidonu z numalem (kwasem izopropyloallilobarbiturowym) w stosunku równocząsteczkowym:




$C_{13}H_{17}N_3O \cdot C_{10}H_{14}N_2O_3$

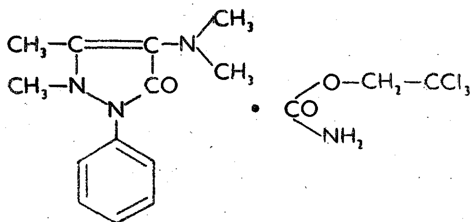
Żółtawy proszek o gorzkim smaku. Słabo rozpuszcza się w wodzie, dobrze w alkoholu i eterze.

Otrzymuje się go przez stapianie 10 części piramidonu i 6 części numalu. Podaje się doustnie w dawce 0,16 do 0,8 g dziennie.

Związek lub mieszanina piramidonu i nowalginy w stosunku cząsteczkowym 1 : 1. Podaje się doustnie jako lek analgetyczny w dawce 0,25 do 0,5 g *pro dosi.*

KOMPRAL — *COMPRAL*

Związek piramidonu z woluntalem w stosunku równocząsteczkowym:




$C_{13}H_{17}N_3O \cdot C_3H_4NO_2Cl_3$

Biały, krystaliczny proszek nierozpuszczalny w wodzie, łatwo rozpuszcza się w alkoholu. Temp. topn. 75—76°.

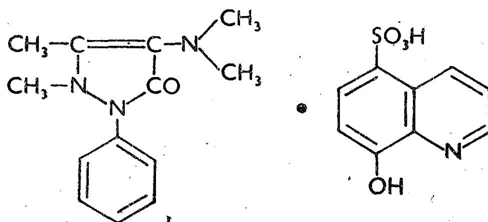
Otrzymuje się go przez ogrzewanie roztworów równocząsteczkowych ilości piramidonu i woluntalu (uretanu trójchloroetylowego). Podaje się doustnie w dawce 0,5 do 1 g.

CIBALGIN — PABIALGIN

Związek piramidonu z dialem (kwasem dwuallilobarbiturowym), przy czym piramidon znajduje się w znacznym nadmiarze. Stosunek obu składników w cibalginie przedstawia się jak 7 : 1. Podaje się doustnie w dawce 0,25 do 0,5 g.

KAUZYT — *CAUSYTH*

Chinosyth. Etiotropina. 8-Hydroksychinolino-5-sulfonian piramidonu.



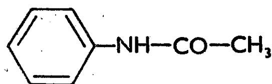
b. Pochodne aniliny

Dalsza grupa leków przeciwgorączkowych została wykryta dzięki przypadkowi. Mianowicie w r. 1887 w szpitalu w Strassburgu dwaj lekarze Cahn i Hepp, zajmując się badaniem działania naftalenu, przepisali go

choremu. Preparat, wzięty z zapasów szpitala, wywołał nieoczekiwane obniżenie temperatury ciała. Bliższe badania wykazały, że choremu zamiast przepisanego naftalenu podano przez pomyłkę acetanilid, związek otrzymany w r. 1843 przez Gerhardta. Lek ten wprowadzono następnie do terapii pod nazwą:

ACETANILID — *ACETANILIDUM*

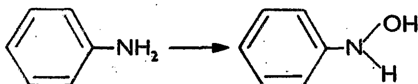
Antyfebryna. Fenyloacetamid. (FP II).



C_8H_9NO

Białe, błyszczące, krystaliczne blaszki bez zapachu, o słabo piekącym smaku. Rozpuszcza się w 230 częściach wody, w 22 częściach wody wrzącej. Temp. topn. 113—114°.

Acetanilid jest pochodną aniliny, która sama działa przeciwgorączkowo na skutek właściwości rozszerzania naczyń krwionośnych skóry i opon mózgowych, a więc na skutek wzmożonego wydalania ciepła. Nie znalazła ona jednak zastosowania w lecznictwie, ponieważ jej działanie jest zbyt gwałtowne i może doprowadzić do zapaści. Z drugiej strony jest ona silną trucizną: w ustroju ulega częściowemu utlenieniu do p-aminofenolu poprzez produkt przejściowy — fenylohydroksyloaminę, która działa uszkadzająco na czerwone ciałka krwi, co w konsekwencji może prowadzić do sinicy.

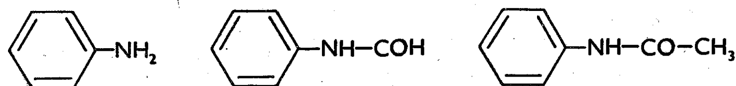


Właściwości antypiretyczne, jakimi obdarzona jest anilina, występują w mniejszym lub większym stopniu również i u innych pochodnych benzenu, takich jak fenol, pirokatechina, kwas salicylowy, fenylohydrazyna, semikarbazydy aromatyczne, a więc nie tylko u związków zawierających w swojej cząsteczce grupę aminową, lecz również u pochodnych o innych podstawnikach. Dla tych wszystkich ciał wspólnym w budowie jest pierścień, któremu Fränkel przypisał działanie przeciwgorączkowe. Pogląd Fränkla zostaje potwierdzony przez fakt, że wszystkie bez wyjątku znane dotychczas leki przeciwgorączkowe zawsze zawierają w swej cząsteczce pierścień, w przypadku pochodnych aniliny — pierścień aromatyczny. Wprowadzenie podstawników ujawnia tylko przeciwgorączkowe właściwości pierścienia. Intensywność tych właściwości zależy od charakteru wprowadzonej grupy, od jej zdolności reakcyjnej.

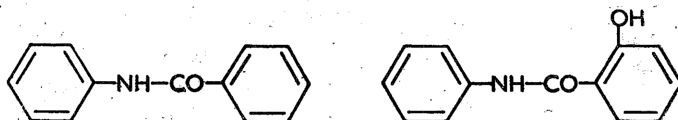
Grupa aminowa, w przypadku aniliny, przyczynia się do wystąpienia silnych właściwości przeciwgorączkowych, jednak wraz z tą grupą zja-

wia się działanie trujące, uszkadzające elementy krwi. Podobne, lecz silniejsze działanie na elementy krwi wykazuje fenylohydrazyna. To działanie toksyczne należy więc przypisać zasadowemu charakterowi wprowadzonego podstawnika. Im bardziej zasadowy jest ten charakter, tym silniejsze będzie działanie trujące otrzymanej pochodnej. Zrozumiałe staje się wówczas, że osłabienie zasadowego charakteru wprowadzonej grupy powoduje zmniejszenie się działania trującego powstałego związku. Dlatego zastąpienie w anilinie jednego atomu wodoru grupy aminowej resztą kwasową, w przypadku acetanilidu — resztą kwasu octowego, daje związki o słabszym działaniu trującym. W przypadku wprowadzenia grupy acetylowej powstały acetanilid zachowuje działanie przeciwgorączkowe, ponieważ w ustroju ulega powolnemu rozszczepieniu do aniliny. Proces ten przebiega powoli i dlatego acetanilid jest znacznie mniej trujący. Objawy zatrucia mogą wystąpić tylko przy długotrwałym jego podawaniu lub podaniu większych dawek.

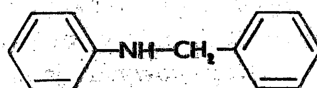
Przeciwgorączkowe właściwości tych leków polegają więc na ich rozpadzie w ustroju do aniliny. Z tego powodu pochodne ulegające w ustroju szybszemu rozpadowi będą energiczniejszymi antypiretykami. Jednakże na skutek zbyt łatwego ich rozpadu mogą powstawać w ustroju wielkie ilości aniliny i wówczas może wystąpić działanie trujące, jakie posiada FORMANILID, który w ustroju bardzo łatwo ulega rozpadowi i dlatego jego działanie antypiretyczne jest energiczniejsze od acetanilidu, jakkolwiek jest on znacznie silniejszą trucizną.



Z tych samych powodów pochodne ulegające zbyt wolnemu rozpadowi działają słabo przeciwgorączkowo lub też działania tego wcale nie wykazują. Pochodne kwasów aromatycznych na ogół trudno ulegają rozpadowi i dlatego nie znalazły zastosowania w lecznictwie jako antypiretyki. Przykładem tych związków są benzanilid i salicylanilid:



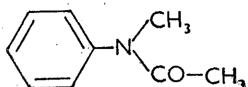
Do grupy ciał nie ulegających rozkładowi w ustroju, a więc pozbawionych działania przeciwgorączkowego, należą również pochodne aniliny, podstawione rodnikami alkiloaromatycznymi, jak np. benzyloanilina:



Podstawienie obu atomów wodoru grupy aminowej nie usuwa działania toksycznego aniliny. Tego rodzaju pochodne nie mają przeto żadnej przewagi nad pochodnymi jednopodstawionymi. Do takich związków, stosowanych w lecznictwie, należy:

EKSALGINA — *EXALGIN*

Metyloacetanilid. Metylofenyloacetamid.



$C_9H_{11}NO$

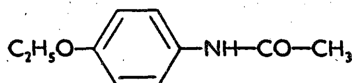
Biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w wodzie wrzącej, alkoholu, eterze. Temp. topn. 102°.

Podobnie jak acetanilid, eksalgina jest antypiretykiem, analgetykiem, lekiem antyneuralgicznym i przeciwreumatycznym. Długo stosowana lub podana w większych dawkach może spowodować wystąpienie objawów zatrucia. Pod względem działania przeciwgorączkowego nie przewyższa ona acetanilidu, jest jednak znacznie bardziej toksyczna i dlatego nie znalazła większego zastosowania.

Działanie przeciwgorączkowe acetanilidu występuje dopiero po jego rozpadzie w ustroju do aniliny, która ze swej strony ulega odtruciu przez utlenienie się do mniej toksycznego p-aminofenolu. Jeżeli zatem zamiast aniliny będziemy acetylować jej pochodną p-aminofenol, wówczas otrzymamy związek, który w ustroju będzie ulegać rozpadowi do p-aminofenolu, obdarzonego działaniem przeciwgorączkowym. Powstanie więc antypiretyk mniej szkodliwy od acetanilidu. Na podstawie podobnego rozumowania O. Hinsberg, wychodząc ze zbędnego produktu ubocznego syntez — p-nitrofenolu, otrzymał w r. 1888 dalszą pochodną tego szeregu. Jest to:

FENACETYNA — *PHENACETINUM*

Fenin. Acetylo-p-fenetydyna. *Acetylphenetidinum.* p-Acetyloaminoetoksybenzen. (FP III).

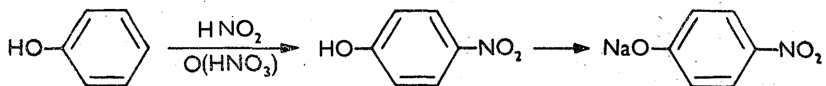


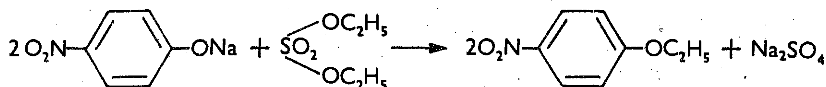
$C_{10}H_{13}NO_2$

Bezbarwne, błyszczące, krystaliczne płatki lub biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkawym smaku. Rozpuszcza się w 1500 częściach wody, w 80 częściach wody wrzącej, w 16 częściach spirytusu. Temp. topn. 134—136°.

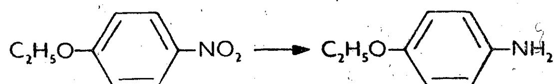
Związek ten otrzymuje się kilkoma metodami:

1. Przez nitrozowanie fenolu, a następnie utlenianie otrzymuje się p-nitrofenol, który przeprowadza się w p-nitrofenetol działaniem bromku lub siarczanu etylu:



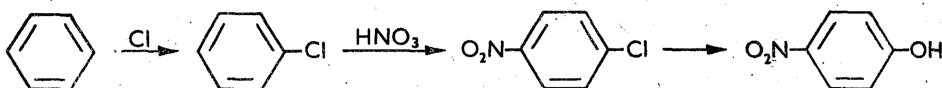


p-Nitrofenetol poddaje się redukcji za pomocą cynku i kwasu solnego:



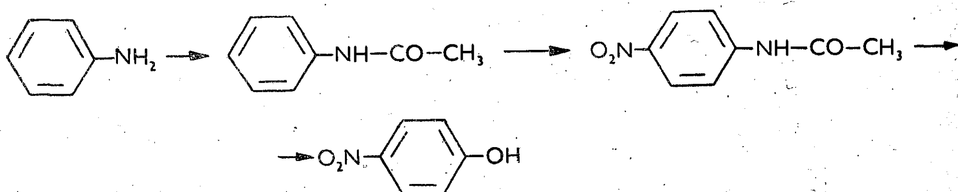
Acetylowanie otrzymanej fenetydyny prowadzi wreszcie do fenacetyny.

2. Fenacetynę można również otrzymać przez nitrowanie chlorobenzenu. p-Chloronitrobenzen ogrzewany z ługiem sodowym przekształca się w nitrofenol:



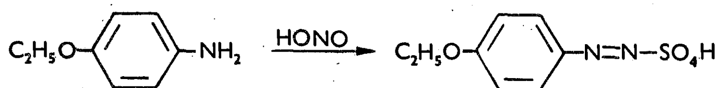
Produkt ten poddaje się eteryfikacji, redukcji oraz acetylowaniu, podobnie jak w metodzie poprzedniej.

3. Przez nitrowanie w odpowiednich warunkach aniliny otrzymuje się nitroanilinę. Z aniliną reakcja nitrowania przebiega zbyt gwałtownie, po zablokowaniu jednak grupy aminowej, np. przez acetylowanie, przebiega ona znacznie łagodniej. Acetanilid po dodaniu nadmiaru kwasu azotowego daje mieszankę o- i p-nitroacetanilidów, przy czym przeważa pochodna *para*. Ta ostatnia zmydlana alkaliami daje p-nitrofenol:

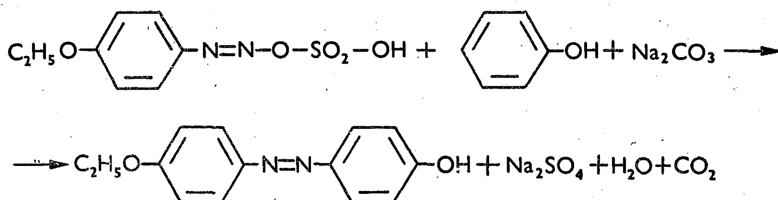


4. Firma Riedel opatentowała ciekawą metodę otrzymywania fenetydyny z fenolu i fenetydyny, przy czym z jednej cząsteczki fenetydyny i jednej cząsteczki fenolu otrzymuje się dwie cząsteczki fenetydyny:

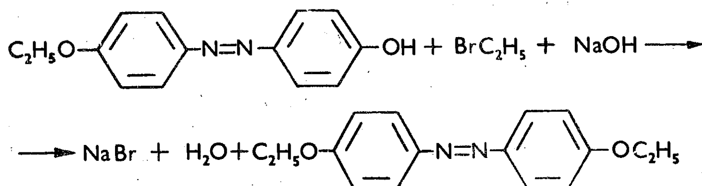
Fenetydynę rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie siarkowym i po oziębieniu do 0° dwuazuje azotynem sodowym:



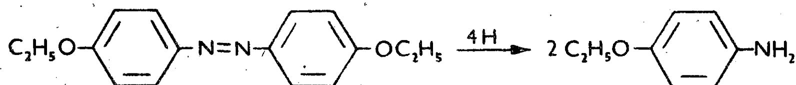
Otrzymany siarczan dwuazowy po dodaniu fenolu i węglanu sodowego daje produkt kondensacji — eter etylowy dwuhydroksyazobenzenu:



Związek ten po rozpuszczeniu w alkoholowym roztworze ługu sodowego, a następnie po dodaniu siarczanu etylowego lub bromku etylowego w temperaturze wrzenia, przekształca się w pochodną dwuetylową. Po oziębieniu krystalizuje dwuetoksyazobenzen:



Powstała pochodna redukowana cyną i kwasem solnym daje dwie cząsteczki fenetydyny:

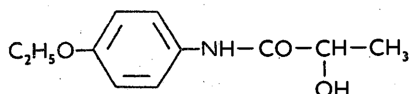


Fenacetyna jest pochodną p-aminofenolu, w którym podstawienie wodoru grupy hydroksylowej oraz wodoru grupy aminowej prowadzi do zmniejszenia toksyczności związku. Działanie przeciwgorączkowe fenacetyny zostaje jednak zachowane, ponieważ sprowadza się ono zawsze do działania p-aminofenolu, który powstaje w ustroju z rozkładu fenacetyny.

Wodory grupy hydroksylowej i aminowej mogą być podstawione resztami kwasowymi i alkilami, co daje możliwość otrzymania wielkiej liczby antypiretyków. Z licznych pochodnych tej grupy najważniejsze zastosowanie obok fenacetyny ma:

LAKTOFENINA — *LACTOPHENIN*

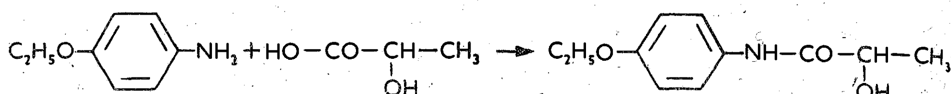
Fenolaktyna. Laktylofenetydyna. *Lactylphenetidinum*. *Laktofenetydyna*.



$C_{11}H_{15}NO_3$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku lekko gorzkim. Słabo rozpuszczą się w wodzie, bardzo łatwo w wodzie wrzącej, alkoholu. Temp. topn. 118°. Różni się ona od fenacetyny tym, że kwas octowy został zastąpiony kwasem mlekowym.

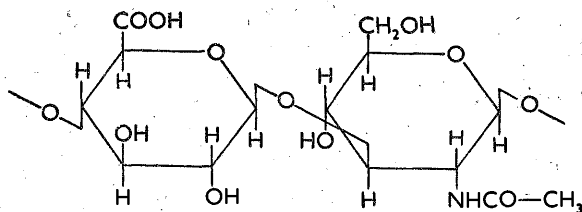
Otrzymuje się ją przez ogrzewanie fenetydyny z kwasem mlekowym w podobny sposób jak przy fenacetynie:



Działanie przeciwgorączkowe leków antypiretycznych polega na rozszerzaniu naczyń krwionośnych skóry i mózgu, zwężonych na skutek pobudzenia części sympatycznej ośrodka termoregulacyjnego. Rozszerzanie to jest więc pochodzenia centralnego i występuje tylko u ludzi gorączkujących, u których ta część ośrodka jest w stanie pobudzenia. Z tego względu antypiretyki mają słaby wpływ na temperaturę zdrowego człowieka lub zwierzęcia. Chorobliwie podwyższona temperatura natomiast prawie we wszystkich chorobach gorączkowych opada bardzo energicznie pod ich działaniem.

2. LEKI PRZECIWREUMATYCZNE

Zespół chorobowy, nazywany ogólnie reumatyzmem lub gośćcem, według dzisiejszych poglądów jest chorobą spowodowaną inwazją gronkowca hemolitycznego z grupy A. Jest to więc choroba pochodzenia toksycznego. Wytwarzany przez tego gronkowca ferment hialuronidaza wpływa swoiście na tkankę łączną. W mazi torebek stawowych występuje wielocukier — kwas hialuronowy, kwas poliuronowy, składający się z równocząsteczkowych ilości kwasu glikuronowego i acetyloglikozaminy:



Cząsteczka tego kwasu jest bardzo duża, jej ciężar wynosi od 200 000 do 400 000. Roztwory tego kwasu odznaczają się bardzo dużą lepkością i wobec tego spełniają czynność podstawowej substancji międzykomórkowej tkanki łącznej oraz czynność substancji cementowej, utrzymującej razem komórki tkanki. Hialuronidaza działa na kwas hialuronowy depolimeryzująco, obniża jego lepkość i wprowadza zaburzenia w tkance.

Przyjmuje się również, że toksyny paciorkowca stanowią w ustroju kompleks antygenowy. Kompleks ten powoduje tworzenie się przeciwciał, które reagują z antygenem. Powoduje to u reumatyków wytwarzanie się wrażliwości na toksyny gronkowca. Stąd pogląd, że w reumatyzmie pewną rolę mogą odgrywać zjawiska alergiczne.

Przebieg choroby reumatycznej charakteryzuje się występowaniem stanów gorączkowych oraz bólów w mięśniach lub w stawach. Stąd w leczeniu reumatyzmu w pierwszym rzędzie zastosowanie znalazły leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Pierwszym lekiem przeciwreumatycznym były liście wierzby. Stosowano je w ten sposób, że do worka zawierającego wilgotne liście wierzby — *Salix* wkładano nogi chorego. Obecnie w leczeniu reumatyzmu stosowane są:

1. Leki przeciwgorączkowe — *antipyretica.*

   Do tej grupy należą pochodne:

   a) kwasu salicylowego,
   b) pirazolidyny,
   c) chinoliny,
   d) piperazyny.

2. Preparaty hormonalne.
3. Preparaty złota (omówione w grupie leków przeciwgruźliczych).

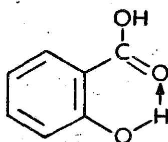
1) LEKI PRZECIWGORĄCZKOWE

a. Kwas salicylowy i jego pochodne

Leki przeciwgorączkowe, pochodne kwasu salicylowego, wprowadzone zostały do lecznictwa po upływie około 500 lat od chwili stwierdzenia antypiretycznych właściwości kwiatów wierzby. Wolny kwas salicylowy otrzymany został w r. 1838 przez Pirię na drodze utleniania glikozydu kory wierzbowej — salicyny. W r. 1840 wykryto go w kwiatach *Spiraea ulmaria,* stąd nazwa *Acidum spiricum.* Do lecznictwa jako lek przeciwgorączkowy wprowadzono go w r. 1876, to jest w dwa lata po dokonaniu jego syntezy przez Kolbe (1874). Jako lek przeciwgorączkowy wyparty on został przez wprowadzenie antypiryny.

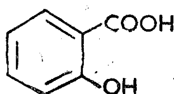
Efekt terapeutyczny kwasu salicylowego jest prawdopodobnie związany z jego budową chemiczną: z trzech kwasów hydroksybenzoesowych tylko

o-pochodna wykazuje działanie, ponieważ na skutek sąsiedztwa grup karboksylowej i wodorotlenowej tworzy strukturę chelatową:



KWAS SALICYLOWY — *ACIDUM SALICYLICUM*

Kwas o-hydroksybenzoesowy. *Acidum o-hydroxybenzoicum. Acidum spiricum.* (FP III).

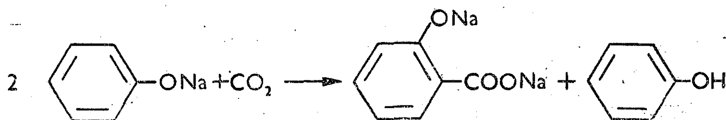


$C_7H_6O_3$

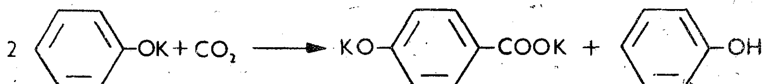
Białe igiełki albo biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o ostrym, słodkawokwaśnym smaku. Rozpuszcza się w 500 częściach wody, w 15 częściach wody wrzącej, w 2,5 części spirytusu, w 2,5 części eteru, w 50 częściach chloroformu, trudno w glicerynie. Temp. topn. 157—159°.

Kwas salicylowy można zidentyfikować na podstawie reakcji z chlorkiem żelazowym — powstaje fioletowe zabarwienie. Ogrzewany ostrożnie kwas salicylowy sublimuje; ogrzany silnie — rozkłada się wydzielając zapach fenolu.

Kwas salicylowy występuje w stanie wolnym w różnych roślinach jak *Spiraea ulmaria, Salix, Polygala* itp. Otrzymuje się go wieloma metodami. Najstarsza, pochodząca od Kolbe z r. 1874, polega na ogrzewaniu fenolanu sodowego do 200° w autoklawie w strumieniu dwutlenku węgla. Połowa użytego fenolu przekształca się w kwas salicylowy:

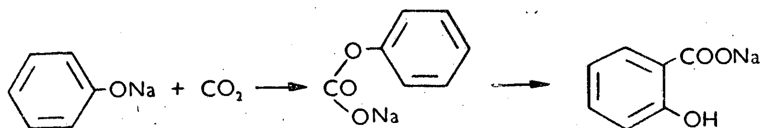


Do reakcji tej może być użyty tylko fenolan sodowy. Fenolan potasowy w tych warunkach tworzy sól potasową kwasu p-hydroksybenzoesowego:



Metoda Kolbe została ulepszona przez R. Schmitta w ten sposób, że działanie dwutlenku węgla na suchy fenolan sodowy odbywa się w auto-

stawie początkowo w temperaturze pokojowej, a dopiero mieszaninę ogrzewa do 120—140°. Według Schmitta w pierwszej fazie reakcji tworzy się węglan sodowo-fenolowy, który następnie przez ogrzewanie pod ciśnieniem przechodzi w salicylan:



Po dodaniu kwasu solnego do rozpuszczonego w wodzie otrzymanego salicylanu sodowego wytrąca się wolny kwas salicylowy.

Wolny kwas salicylowy hamuje miejscowo rozwój mikroorganizmów, jest więc antyseptykiem, który dawniej często stosowano do konserwacji środków żywnościowych. Obecnie użycie go do tych celów jest ustawowo zabronione.

Na skórę działa keratolitycznie — rozpuszczając keratynę. Ogranicza czynność gruczołów skóry. Na błony śluzowe działa słabo żrąco, śluzówkę żołądka drażni silnie i dlatego nie należy go podawać *per os*.

U chorych gorączkujących kwas salicylowy nieco obniża temperaturę ciała. Obniżenie temperatury zaznacza się już po upływie 30 do 40 minut od podania. Punktem zaczepnym kwasu salicylowego jest ośrodek cieplny. Rozszerza on naczynia krwionośne, wskutek czego powoduje zwiększenie oddawania ciepła. Działa on również pobudzająco na przemianę materii, a więc zwiększa wytwarzanie ciepła. Jednakże wydalanie ciepła jest znacznie większe od ilości wytwarzanej i dlatego ogólny bilans jest negatywny, następuje obniżenie temperatury ciała.

Kwas salicylowy pobudza wytwarzanie żółci i wpływa na przemianę purynową w tym sensie, że zwiększa usuwanie kwasu moczowego z ustroju, ma więc działanie przeciwdnawe.

Ustrój resorbuje kwas salicylowy w postaci soli sodowej. We krwi więc występuje prawie wyłącznie salicylan sodowy. Sole kwasu salicylowego działają słabo antyseptycznie i bardzo słabo żrąco.

Kwas salicylowy wydalany jest przez nerki częściowo w postaci wolnej, częściowo w połączeniu z kwasem glikuronowym, kwasem siarkowym lub glikokolem.

Jest on ogólnie znanym środkiem przeciwko ostremu reumatyzmowi stawowemu. Według niektórych autorów działanie przeciwreumatyczne tego kwasu jest tak niezawodne, że w przypadku, kiedy ono nie zaznacza się, to znaczy kiedy tego rodzaju leczenie nie daje polepszenia, należy wątpić w prawdziwość diagnozy. Cały obraz leczenia wywołuje wrażenie, jak gdyby kwas salicylowy był specyfikiem przeciwko drobnoustrojom wywołującym chorobę. Istnieją inne poglądy, według których kwas salicylowy jest doskonałym środkiem objawowym. Za tym poglądem przemawia to, że inne leki, jak antypiryna i atofan dają również dobre wy-

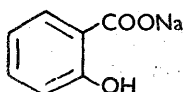
niki w schorzeniach reumatycznych i że leczenie kwasem salicylowym nie ma wpływu na częstość reumatycznych powikłań sercowych.

W lecznictwie kwas salicylowy stosuje się jako antyseptyk, jest mniej trujący od fenolu. Poza tym jest to lek przeciwgorączkowy i przeciwreumatyczny. Wstrzymuje on lub opóźnia niektóre fermentacje. Zewnętrznie stosowany jako antyseptyk. Do wewnątrz kwas salicylowy rzadko jest podawany w postaci wolnej, ponieważ drażni błonę śluzową żołądka. W takich przypadkach zamiast kwasu podaje się jego sole, do których należą:

SALICYLAN SODOWY — *NATRIUM SALICYLICUM*

Natrii salicylas. Natrium spiricum. Sodii salicylas. (FP III).

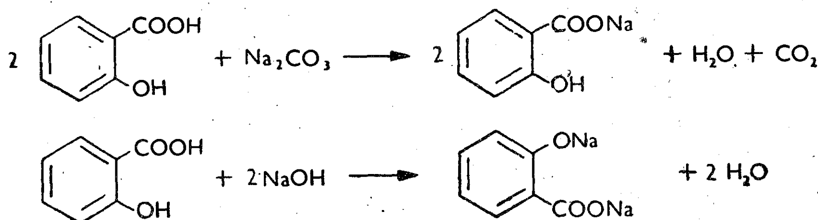
$C_7H_5O_3Na$



Białe, krystaliczne płatki lub igiełki albo biały proszek, bez zapachu, o łagodnym słodkogorzkawym smaku. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 6 częściach spirytusu, w 5 częściach gliceryny.

Wodny roztwór salicylanu sodowego po dodaniu kwasu solnego wytrąca kwas salicylowy.

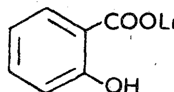
Salicylan sodowy otrzymuje się zobojętniając kwas salicylowy węglanem sodowym. Ługu sodowego w tym przypadku nie można stosować, ponieważ powstałaby sól podwójna: fenolan i salicylan sodowy:



Salicylan sodowy nie działa bakteriobójczo. Zwiększa on wydalanie kwasu moczowego przez nerki, wskutek tego jest stosowany w przypadkach podagry. Jest poza tym środkiem dezynfekującym drogi żółciowe. Doustnie podaje się go w dawkach 6 do 8 g dziennie razem z kwaśnym węglanem sodowym.

SALICYLAN LITOWY — *LITHIUM SALICYLICUM*

$C_7H_5O_3Li$



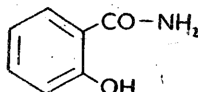
Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słodkawym. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Wykrywa się go w podobny sposób jak salicylan sodowy. Lit wykrywa się w płomieniu. Jest to namiastka węglanu litowego stosowana w przypadku piasku moczowego i chronicznej dny.

Kwas salicylowy jest dobrym lekiem przeciwreumatycznym. Jego ujemną stroną jest to, że działa on drażniąco na śluzówki żołądka. Działanie to zależy od wolnej grupy karboksylowej. Konfiguracja chelatowa i w związku z tym powstała grupa wodorotlenowa ma wpływ na krzepliwość krwi, wprawdzie słaby, jednak niepożądany. Działanie to jest typu dwukumarolu.

Tych niedogodności unika się przez zastąpienie grupy wodorotlenowej grupą aminową. Powstały wówczas związek znalazł zastosowanie w leczeniu reumatyzmu. Jest to:

AMID KWASU SALICYLOWEGO

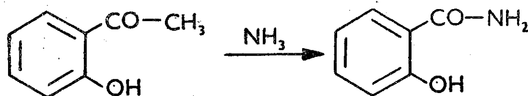
Salicylamid. Salipur. Salizell. Salamide.



$C_7H_7NO_2$

Biały lub słabo zabarwiony krystaliczny proszek prawie bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w wodzie gorącej, alkoholu, eterze, chloroformie.

Otrzymuje się go z salicylanu metylu działaniem amoniaku, najlepiej pod ciśnieniem:



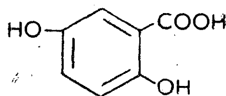
Związek ten w ustroju ulega przekształceniu do kwasu salicylowego i w tej postaci zostaje wydalony przez nerki.

Jest to środek przeciwreumatyczny, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Ma właściwości uspokajające oraz przeciwskurczowe. Rzadziej wykazuje działanie uboczne. Podaje się go doustnie najlepiej po jedzeniu w dawce 0,3 do 1 g trzy razy dziennie. Podaje się go wraz z płynem dla zmniejszenia działania drażniącego żołądek.

Działanie kwasu salicylowego być może polega częściowo na hamowaniu czynności hialuronidazy, fermentu rozszczepiającego kwas hialuronowy, wchodzący w skład tkanek łącznych. W ustroju kwas salicylowy ulega częściowemu utlenieniu do pochodnej o silniejszym działaniu przeciwreumatycznym, wprowadzonej do lecznictwa jako:

KWAS GENTYZYNOWY — *ACIDUM GENTISINICUM*

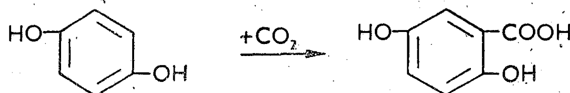
Kwas 1,4-dwuhydroksybenzeno-2-karboksylowy. Kwas 2,5-dwuhydroksybenzoesowy.



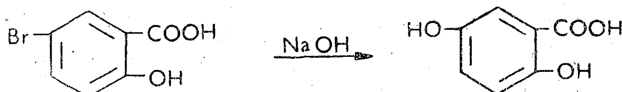
$C_7H_6O_4$

Ciało krystaliczne o temp. topn. 205—206°. Rozpuszcza się w wodzie, alkoholu i eterze. Nie rozpuszcza się w chloroformie, benzenie.

Otrzymuje się go przez ogrzewanie hydrochinonu z dwutlenkiem węgla do 150—180° w obecności alkaliów:



Można go również otrzymać przez ogrzewanie kwasu 5-bromosalicylowego z 8% ługiem sodowym i sproszkowaną miedzią jako katalizatorem. Reakcję prowadzi się w autoklawie w temp. 140—150°.



Kwas gentyzynowy hamuje czynność hialuronidazy silniej aniżeli kwas salicylowy. Daje on dobre wyniki w leczeniu reumatyzmu. Podaje się go w postaci soli sodowej:

GENTYZYNIAN SODOWY — *NATRIUM GENTISINICUM*

Biały lub lekkoszarawy proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w 6 częściach wody, w 16 częściach alkoholu 90°. Chronić przed światłem.

Podaje się go doustnie w dawce do 20 g dziennie.

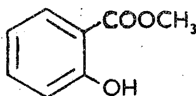
Kwas salicylowy ma jedną grupę kwasową i jedną wodorotlenową, może więc tworzyć dwa szeregi pochodnych, podstawione: 1) w grupie kwasowej oraz 2) w grupie wodorotlenowej.

Estryfikacja grupy karboksylowej alkoholem daje estry kwasu salicylowego; wiązanie tej grupy z fenolami daje salole.

Przedstawicielami estrów kwasu salicylowego są:

SALICYLAN METYLU — *METHYLIUM SALICYLICUM*

Methylii salicylas. Methylis salicylas. Ester metylowy kwasu salicylowego. (FP III).



$C_8H_8O_3$

Bezbarwna lub żółtawa ciecz o silnym swoistym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w spirytusie i eterze, niemal nie rozpuszcza się w wodzie. Temp. wrzenia 218—224°.

Ester ten występuje w przyrodzie w roślinie *Gaultheria procumbens*. Syntetycznie otrzymuje się go działaniem kwasu salicylowego na alkohol metylowy w obecności stężonego kwasu siarkowego, jako ciała odwadniającego. Po ukończeniu estryfikacji płyn rozcieńcza się większą ilością wody, przy czym salicylan metylu, jako prawie nierozpuszczalny w wodzie i cięższy od niej, zbiera się w dolnej warstwie. Po oddzieleniu i przemyciu rozcieńczonym roztworem sody poddaje się go destylacji.

Salicylan metylu, tak jak i wszystkie ciekłe estry kwasu salicylowego, resorbuje się bardzo łatwo przez skórę dzięki swej lotności. Resorpcja zostaje znacznie zmniejszona po połączeniu go z wazeliną lub lanoliną. Wydalany jest głównie przez nerki w postaci kwasu urosalicylowego. W przewodzie pokarmowym nie drażni błon śluzowych żołądka.

Stosuje się go w postaci wcierań jako środek przeciwbólowy i przeciwreumatyczny.

Oprócz salicylanu metylu w lecznictwie stosujemy inne estry. Do nich należy:

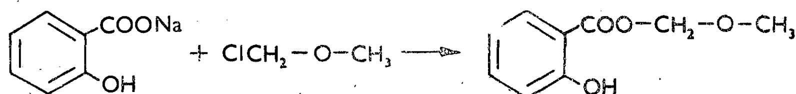
MESOTAN

Ester metoksymetylowy kwasu salicylowego.



Bezbarwna, oleista ciecz prawie bez zapachu. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu. Temp. wrzenia 153° przy 15 mm.

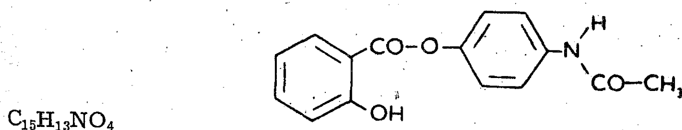
Otrzymuje się go działaniem salicylanu sodowego na eter jednochlorodwumetylowy w temp. 40°:



Jest to namiastka salicylanu metylu, powodująca jednak wysypki na skórze. Mesotan pod działaniem wody lub wilgotnego powietrza ulega rozkładowi do kwasu salicylowego, formaldehydu i alkoholu metylowego.

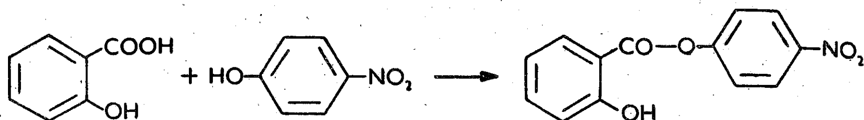
SALOFEN

Acetaminosalol. Cetosalol. Acetylo-p-aminosalol. Ester salicylowy acetylo-p-aminofenolu.

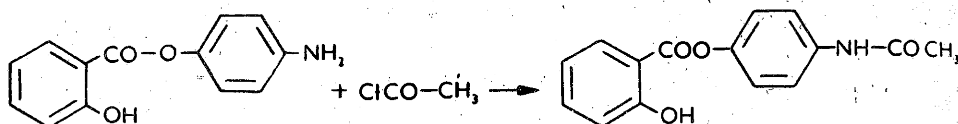


Biały, krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu, eterze. Temp. topn. 188°.

Otrzymuje się go z p-nitrofenolu, który pod działaniem kwasu salicylowego przechodzi w ester salicylowy p-nitrofenolu, tj. p-nitrosalol:



Otrzymana pochodna poddana redukcji pyłem cynkowym i kwasem octowym przekształca się w p-aminosalol. Acetylowanie p-aminosalolu wykonuje się za pomocą chlorku acetylu lub bezwodnika kwasu octowego:

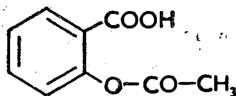


Przepisuje się go głównie jako namiastkę salicylanu sodowego, od którego jest lepiej znoszony przez ustrój. W połączeniu z fenacetyną jest stosowany jako *antineuralgicum*. Podaje się go doustnie w dawce 0,3 do 1 g; dziennie 5 g.

Przedstawicielami pochodnych kwasu salicylowego, podstawionych w grupie wodorotlenowej, są:

ASPIRYNA — *ASPIRINUM*

Polopiryna. Rhodine. Kwas acetylosalicylowy. *Acidum acetylosalicylicum.* (FP III).

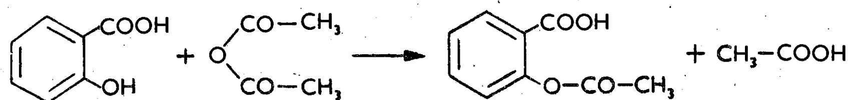


$C_9H_8O_4$

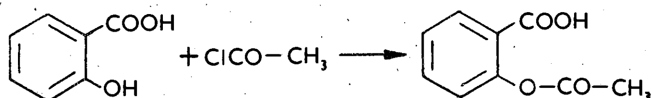
Biały, drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, o kwaskowatym smaku. Rozpuszcza się w 300 częściach wody, w 5 częściach spirytusu 95°, w 20 częściach eteru, w 17 częściach chloroformu. Temp. topn. 133—136°.

Kwas acetylosalicylowy otrzymany został w r. 1853 przez Gerharda. Do lecznictwa wprowadzony został w r. 1899 przez Dresera, jako lek przeciwreumatyczny pod nazwą Aspirin, która miała ukryć pochodzenie kwasu salicylowego (*Acidum spiricum* = kwas salicylowy; *a-spiric* = nie salicylowy). Otrzymuje się go działaniem bezwodnika kwasu octowego

na kwas salicylowy ogrzewając na łaźni olejowej do temperatury około 150° pod chłodnicą zwrotną:



Można go również otrzymać działaniem chlorku acetylu na kwas salicylowy. Reakcja przebiega jednak tylko w obecności pirydyny, która daje związek addycyjny z chlorkiem acetylu:



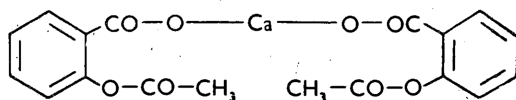
Otrzymaną w ten sposób aspirynę oczyszcza się przekrystalizowując z benzenu.

Pod względem farmakodynamicznym aspiryna ma właściwości podobne do kwasu salicylowego: nie drażni jednak tak silnie błony śluzowej żołądka. Na ośrodkowy układ nerwowy działa swoiście i z tego powodu jest lekiem przeciwbólowym i uspokajającym, a jej właściwości przeciwgorączkowe polegają na narkotyzowaniu ośrodka regulacji cieplnej. Podaje się doustnie w dawce 0,3 do 1 g, maksymalna dawka dzienna wynosi 6 g.

Kwas acetylosalicylowy może dawać szereg pochodnych, z których wiele ma pewne znaczenie w lecznictwie. Do pochodnych kwasu acetylosalicylowego, stosowanych w lecznictwie, należą:

ACETYLOSALICYLAN WAPNIOWY

Aspiryna rozpuszczalna



$C_{18}H_{14}O_8Ca$

Biały, krystaliczny proszek rozpuszczalny w wodzie w stosunku 1 : 5.

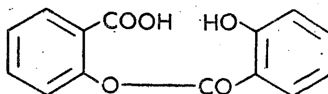
Otrzymuje się go działaniem kwasu acetylosalicylowego na węglan wapniowy w zawiesinie wodnej. Można go otrzymać również działaniem kwasu acetylosalicylowego w roztworze alkoholowym lub acetonowym na metoksylan względnie etoksylan wapniowy.

Należy go chronić przed wilgocią — rozkłada się.

Podaje się go doustnie w dawce 0,3 do 1 g.

KWAS SALICYLOSALICYLOWY

Diplosal. Salisal.



$C_{14}H_{10}O_5$

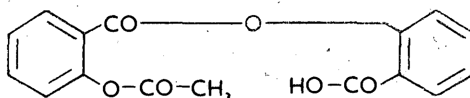
Biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, lecz powoli ulega w niej hydrolizie do dwóch cząsteczek kwasu salicylowego. Rozpuszcza się w alkoholu i eterze.

Otrzymuje się go przez kondensację dwóch cząsteczek kwasu salicylowego w obecności trójchlorku fosforu lub chlorku tionylu.

Jest to namiastka aspiryny, stosowana w leczeniu reumatyzmu. Jest to równocześnie wewnętrzny antyseptyk. Podaje się go w dawce 0,3 do 0,6 g dwa lub trzy razy dziennie.

ACESAL

Kwas salicyloacetylosalicylowy.



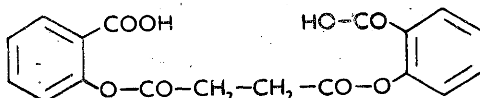
$C_{16}H_{12}O_6$

Biały proszek lub białe płytki. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w 3 częściach gorącego spirytusu, łatwo rozpuszcza się w roztworach alkaliów. Temp. topn. 150—157° (rozkład).

Środek przeciwreumatyczny wykazujący równocześnie działanie przeciwgorączkowe i analgetyczne. Znoszony jest przez ustrój lepiej od innych salicylanów.

DIASPIRIN

Ester dwusalicylowy kwasu bursztynowego.



$C_{18}H_{14}O_8$

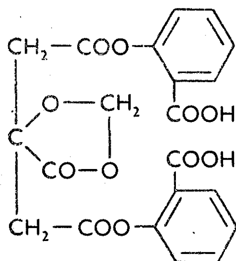
Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku lekkogorzkawym. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu i acetonie, Temp. topn. 178°.

Otrzymuje się go działaniem chlorku kwasu bursztynowego na kwas salicylowy.

Namiastka aspiryny.

NOVASPIRIN

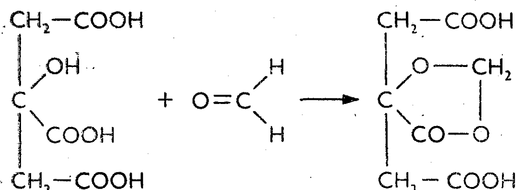
Salicitrin. Kwas metylenocytrylosalicylowy. Ester dwusalicylowy kwasu anhydrometylenocytrynowego



$C_{21}H_{16}O_{11}$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słodkawym. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu. Temp. topn. 153—154°.

Związek ten powstaje pod działaniem pięciochlorku fosforu na kwas anhydrometylenocytrynowy. Powstały chlorek kwasowy kondensuje się następnie z kwasem salicylowym. Kwas anhydrometylenocytrynowy otrzymuje się działaniem formaldehydu na kwas cytrynowy:



Nowaspiryna jest stosowana jako namiastka salicylanów. Podaje się ją doustnie w dawce 1 do 2 g dziennie.

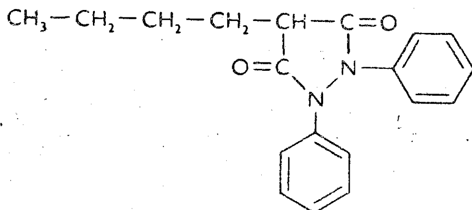
b. Pochodne pirazolidyny

Pochodne pirazolonu, antypiryna i piramidon, są analgetykami i antypiretykami. Mają one również działanie przeciwreumatyczne.

Do tej grupy leków przeciwreumatycznych należą nadto:

BUTAZOLIDYNA

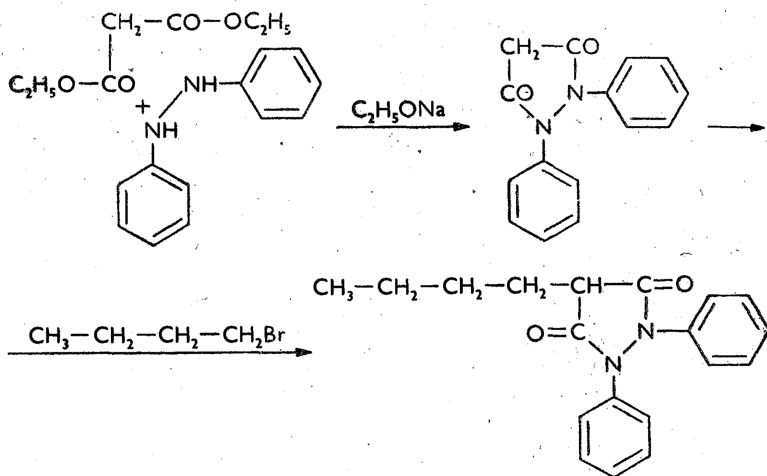
Phenylbutazon. 1,2-Dwufenylo-4-n-butylopirazolidyno-3,5-dion



$C_{19}H_{20}N_2O_2$

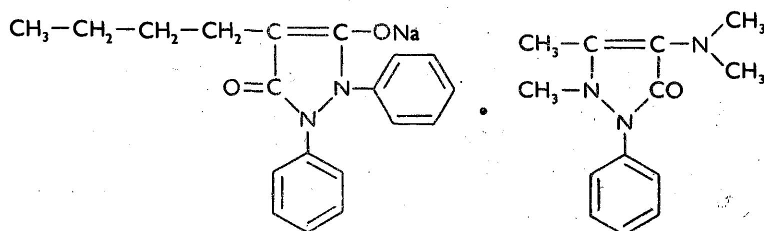
Biały lub kremowobiały, drobnokrystaliczny proszek prawie bez zapachu, o słabo gorzkim smaku. W wodzie prawie nie rozpuszcza się. Rozpuszcza się w 28 częściach alkoholu, w 15 częściach eteru, rozpuszcza się w benzenie, w wodnych roztworach wodorotlenków alkalicznych. Temp. topn. 106—107°.

Otrzymuje się ją przez kondensację hydrazobenzenu z estrem dwuetylowym kwasu malonowego w obecności etylanu sodowego. Powstały 1,2-dwufenylopirazolidyno-3,5-dion alkiluje się bromobutanem w obecności ługu sodowego:



Pochodne pirazolidynowe mają właściwość podnoszenia rozpuszczalności piramidonu. Wskutek tego można otrzymać roztwory zawierające 20% piramidonu, mogą one być podane domięśniowo jako lek przeciwreumatyczny. Z tego względu butazolidynę, właściwie jej sól sodową, łączy się z piramidonem. Takim preparatem, spotykanym w lecznictwie, jest:

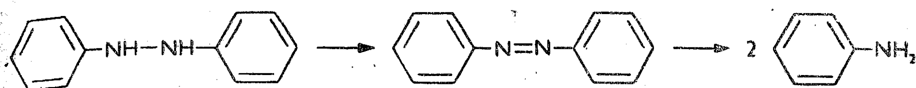
IRGAPIRYNA — *IRGAPYRIN*



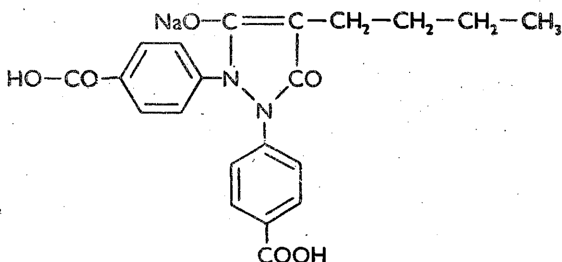
Butazolidyna znalazła zastosowanie jako lek przeciwreumatyczny i przeciwzapalny. Jest ona stosowana również w przypadku zapalenia żył (*thrombophlebitis*). Obecnie podaje się ją również w leczeniu astmy. Oddaje ona dobre usługi jako lek analgetyczny i antypiretyczny w przy-

padku *lymphogranulomatosis*. Irgapiryna i inne pochodne pirazolonowe podnoszą toksyczność alkoholu etylowego, nie nadają się one zatem jako środki trzeźwiące.

Butazolidyna w ustroju może ulegać odbudowie do hydrazobenzenu, a ten dalej do aniliny, co może być przyczyną działania trującego:

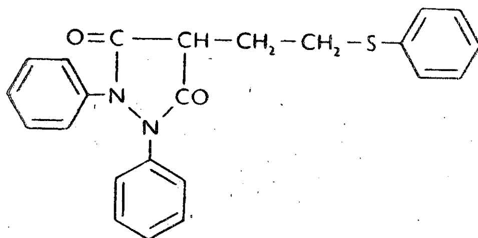


Z tego względu do obu pierścieni benzenowych butazolidyny wprowadzono w położeniu 4 grupy karboksylowe. W ten sposób w ustroju powstaje nietrujący kwas p-aminobenzoesowy. Otrzymany związek nie jest silniejszy w działaniu, ma jednak lepszy współczynnik terapeutyczny:



Zastąpienie rodnika butylowego w butazolidynie resztą fenylotioetylową daje:

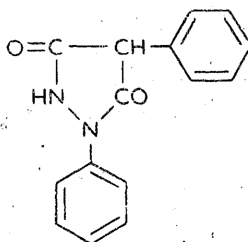
1,2-Dwufenylo-4-fenylotioetylopirazolidyno-3,5-dion

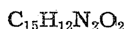


Przekształcenie to nadaje związkowi właściwości przeciwzapalne, przeciwhistaminowe oraz antypiretyczne. Działanie analgetyczne zostaje osłabione. Lek ten powoduje podniesienie poziomu kwasu moczowego w moczu przy równoczesnym jego obniżeniu we krwi. Z tego względu pochodna ta znalazła zastosowanie w leczeniu dny (*arthritis urica chronica*).

Do grupy pirazolidyny należy nadto:

1,4-Dwufenylopirazolidyno-3,5-dion




$C_{15}H_{12}N_2O_2$

Związek ten w mieszaninie z piramidonem w równych częściach stanowi preparat: L i n i d o x, O s a d r i n, P h e n o p y r a z o n.

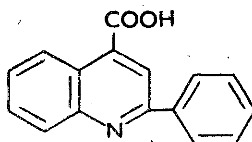
Lek ten ma działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Stosowany bywa jako lek przeciwreumatyczny o słabej toksyczności. Nie należy go podawać w przypadku wrzodu żołądka lub dwunastnicy, w niewydolności serca, nerek, wątroby.

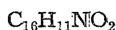
c. Pochodne chinoliny

Do pochodnych chinoliny o działaniu przeciwreumatycznym należą:

ATOFAN — *ATOPHANUM*

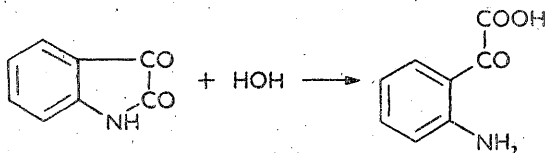
Cinchophenum. Cinchophan. Quinophan. Kwas 2-fenylochinolino-4-karboksylowy. *Acidum phenylcinchonicum.* (FP. III).



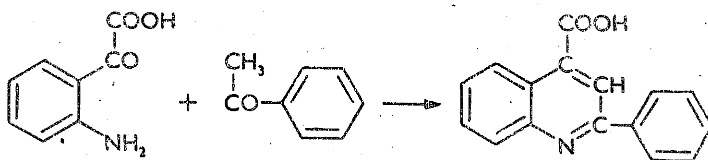

$C_{16}H_{11}NO_2$

Biały lub jasnożółty, krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie; rozpuszcza się w 120 częściach spirytusu, w 100 częściach eteru, w około 400 częściach chloroformu. Temp. topn. 212—216°.

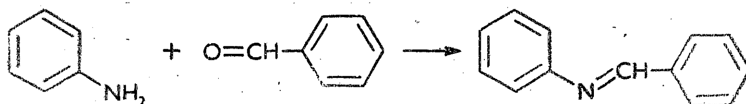
Otrzymuje się go działaniem acetofenonu na izatynę w środowisku alkalicznym. Izatyna ogrzewana w środowisku alkalicznym przekształca się w kwas izatynowy:



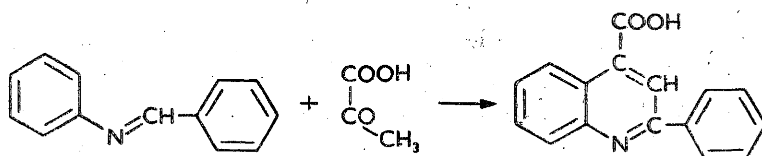
który następnie reaguje z acetofenonem i tworzy atofan:



Atofan można również otrzymać kondensując anilinę z aldehydem benzoesowym:



Powstałą w tej reakcji benzylidenoanilinę poddaje się następnie działaniu kwasu pirogronowego:

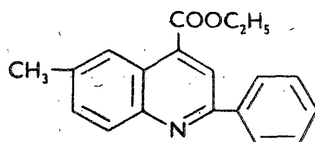


Atofan jest lekiem przeciwgorączkowym i przeciwbólowym, o działaniu podobnym do salicylanów. Stosuje się go w leczeniu reumatyzmu. Podaje się doustnie w postaci tabletek łącznie z kwaśnym węglanem sodowym, octanem sodowym lub cytrynianem sodowym.

Ujemną stroną atofanu jest jego działanie toksyczne i uszkadzające wątrobę. Mniejszą toksycznością odznaczają się jego estry. Są one jednak słabsze w działaniu terapeutycznym. Do spotykanych w lecznictwie estrów atofanu należy:

NOWATOFAN

Tolysin. *Neocinchophenum.* Ester etylowy metyloatofanu.



$C_{19}H_{17}NO_2$

Białożółty, krystaliczny proszek nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w alkoholu na gorąco i w chloroformie. Temp. topn. 74°.

Stosuje się tak samo jak atofan.

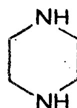
Atofan i nowatofan podaje się doustnie w dawce 0,3 do 0,5 g.

d. Pochodne piperazyny

Piperazyna i jej związki tworzą z kwasem moczowym sole rozpuszczalne. Znalazły wobec tego zastosowanie w leczeniu dny. Do leków tego szeregu należą:

PIPERAZYNA — *PIPERAZINUM*

Dwuetylenodwuamina.





$C_4H_{10}N_2$

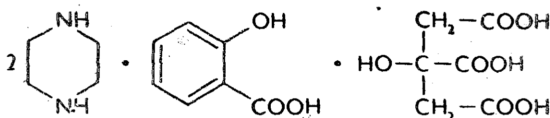
Bezbarwne kryształy bez zapachu i prawie bez smaku. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie; na powietrzu wilgotnieje i rozpływa się. Temp. topn. 104°.

Piperazyna stosowana jest w skazie moczanowej i w dnie. Podaje się ją doustnie w dawce 0,5 do 1 g. Maksymalna dawka dzienna 4 g.

Piperazyna jest stosunkowo silną zasadą. Daje ona z kwasami sole łatwo krystalizujące. Sole takie znalazły zastosowanie w lecznictwie. Do nich należy:

URAZIN

Lisurine. Salicylocytrynian piperazyny.





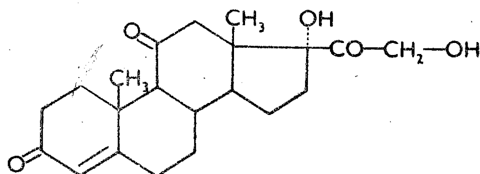
$2C_4H_{10}N_2 \cdot C_7H_6O_3 \cdot C_6H_8O_7$

Biały, krystaliczny proszek o temp. topn. 190°. Rozpuszcza się w 27 częściach wody, dając roztwór klarowny i bezbarwny, o smaku przyjemnym i orzeźwiającym. Stosuje się go tak jak piperazynę.

3. PREPARATY HORMONALNE

W roku 1941 stwierdzono, że niektóre spośród hormonów kory nadnerczy mają działanie przeciwreumatyczne. Pierwszym takim hormonem, wprowadzonym do lecznictwa jako środek przeciwreumatyczny, jest:

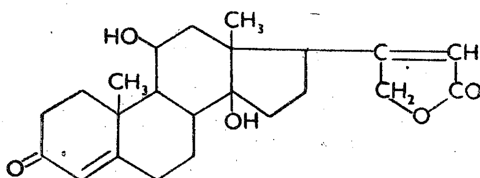
Corton. 17α-Hydroksy-11-dehydrokortykosteron. Δ_4-Pregnen-17α,21-diol-3,11,20-trion.



$C_{21}H_{28}O_5$

Ciało krystaliczne o temp. topn. 215°. Roztwór kortyzonu w etanolu wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ + 209°.

Kortyzon wyodrębniono w latach 1936—1939. Otrzymuje się go z kwasu dezoksycholowego lub z sarmentogeniny na drodze skomplikowanych przemian chemicznych.

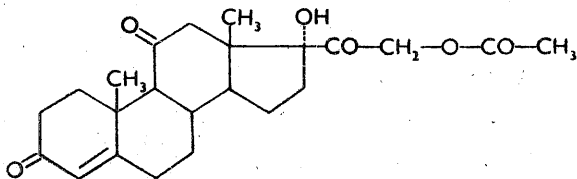


Lek ten znalazł zastosowanie w leczeniu reumatyzmu. Musi on jednak być podawany stale, ponieważ przerwanie kuracji powoduje nawrót choroby. Związek ten ma działanie hamujące wzrost tkanek nowotworowych oraz wywiera działanie przeciwalergiczne.

W lecznictwie stosuje się go w postaci estru kwasu octowego, jako:

OCTAN KORTYZONU — *CORTISONUM ACETICUM*

21-Acetoksy-17α-hydroksy-4-pregnen-3,11,20-trion. Cortisoni acetas.



$C_{23}H_{30}O_6$

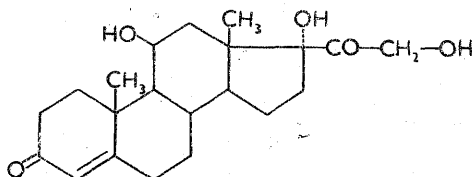
Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek bez zapachu, początkowo bez smaku, następnie o trwałym gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 5000 częściach wody, w 75 częściach acetonu, w 300 częściach alkoholu, w 4 częściach chloroformu, w 30 częściach dioksanu. Chronić przed wilgocią i światłem. Temp. topn. około 240° z rozkładem.

Podaje się go doustnie w dawce 25 mg cztery razy dziennie lub domięśniowo w dawce 100 mg dziennie.

Lepsze wyniki w leczeniu reumatyzmu daje:

HYDROKORTYZON — *HYDROCORTISONUM*

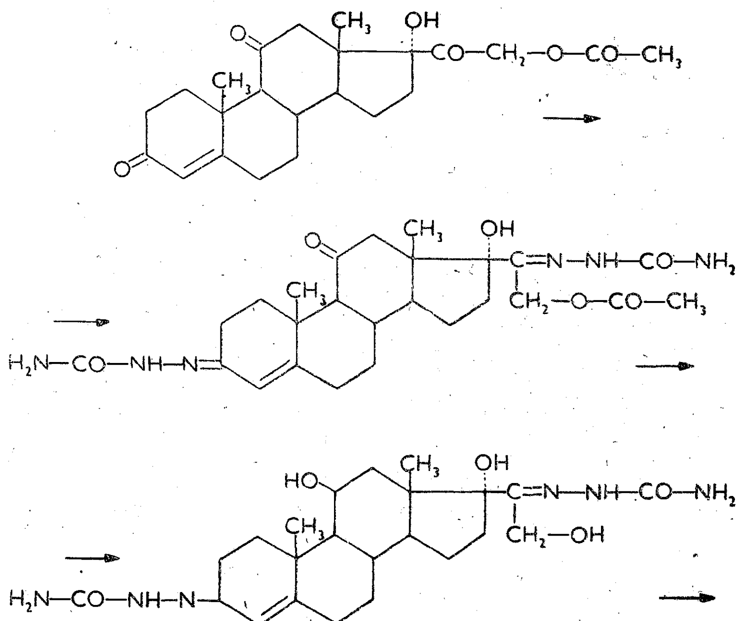
Hydrocortone. 17-hydroksykortykosteron. Δ_4-Pregnen-11,17α,21-triol-3,20-dion. Cortisol. Hydrocortisone.

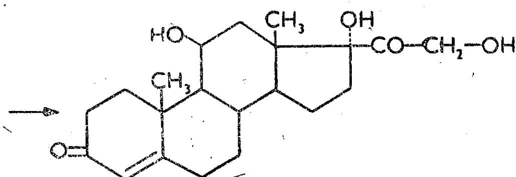


$C_{21}H_{30}O_5$

Biały lub praktycznie biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Nie rozpuszcza się w wodzie i w eterze; rozpuszcza się w 40 częściach alkoholu, w około 80 częściach acetonu. Trudno rozpuszcza się w chloroformie (0,73 : 100). Temp. topn. 218 — 221° z rozkładem. Roztwór w etanolu wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ + 163°.

Hormon wyodrębniony w r. 1937 przez Kendalla. Otrzymuje się go z octanu kortyzonu, w którym dwie grupy ketonowe w pozycji 3 i 20 blokuje się semikarbazydem. Otrzymany 3,20-dwusemikarbazon poddaje się redukcji za pomocą borowodorku potasowego. W tych warunkach redukcji ulega grupa karbonilowa w pozycji 11 przy równoczesnym usunięciu grupy acetylowej. Powstały 3,20-dwusemikarbazonohydrokortyzon pod działaniem kwasu azotowego przekształca się w hydrokortyzon:





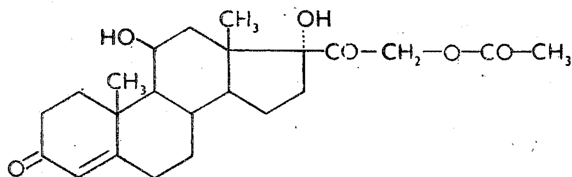
Hormon rdzenia nadnerczy, biorący udział w przemianie materii, głównie ciał cukrowych. W pewnych warunkach może brać większy udział w reakcjach fizjologicznych aniżeli kortyzon. Wywiera on podobne, na ogół odwracalne działanie na przemianę materii: zatrzymuje jony sodu i wodę, podnosi wydalanie jonów potasowego i wapniowego w moczu. Dłuższe stosowanie tego hormonu może prowadzić do zmniejszenia się rdzenia nadnerczy i do zahamowania produkcji kortykotrofiny.

Podaje się go doustnie w dawce 10 mg do czterech razy dziennie.

Hydrokortyzon w lecznictwie stosowany jest również w postaci estru kwasu octowego jako:

OCTAN HYDROKORTYZONU — *HYDROCORTISONUM ACETICUM*

Cortef Acetate. Cortril Acetate. Hydrocortone Acetate. Hydrocortisone Acetas.



$C_{23}H_{32}O_6$

Biały lub praktycznie biały, krystaliczny proszek bez zapachu. W wodzie nie rozpuszcza się; rozpuszcza się w 320 częściach alkoholu, w 150 częściach chloroformu. Temp. topn. 216 — 220°. Jest wrażliwy na działanie światła.

Stosuje się go miejscowo w postaci maści, zawiesin; w postaci zastrzyków dostawowych. Doustnie podaje się go w dawce 20 mg *pro dosi.*

W leczeniu reumatyzmu znalazł zostosowanie również hormon przysadki mózgowej:

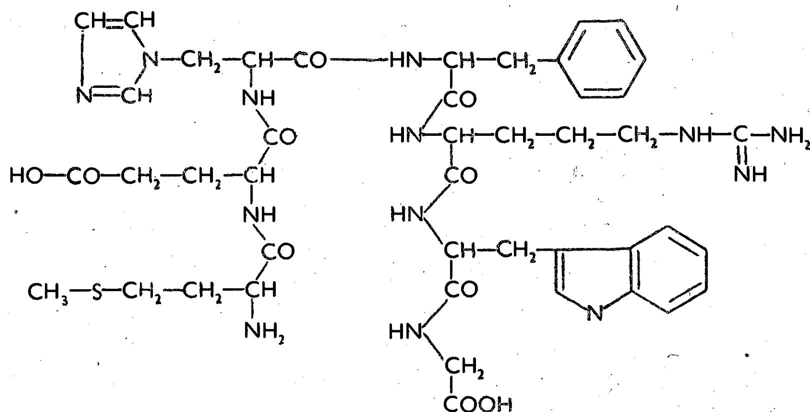
KORTYKOTROPINA — *CORTICOTROPIN*

Adreno-Cortico-Tropowy-Hormon. ACTH. Kortykotrofina. *Adrenocorticotrophin.*

Otrzymuje się go z przysadki mózgowej świń i wołów.

Jest to polipeptyd o ciężarze cząsteczkowym około 20 000, wytwarzany przez komórki zasadochłonne przedniego płata przysadki mózgowej. Wzór strukturalny ACTH nie jest jeszcze ustalony, jakkolwiek wiadomo jest, że w skład jego wchodzi między innymi 7 aminokwasów ułożonych w ko-

lejności: metionina — kwas glutaminowy — histydyna — fenyloalanina — arginina — tryptofan — glicyna. Fragment ten jest również charakterystyczny dla hormonu melanocytowego tylnego płata przysadki mózgowej — intermedyny. Przyjmuje się, że układ ten ma wpływ na działanie melanocytowe kortykotropiny, a pozostała część łańcucha peptydowego działa pobudzająco na korę nadnerczy.



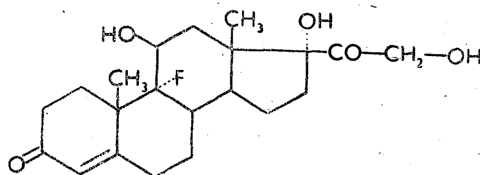
Siłę działania ACTH wyraża się w jednostkach międzynarodowych, którą stanowi 1 mg preparatu wzorcowego, obliczony na podstawie zaniku kwasu askorbinowego w korze nadnerczy szczurów, w ciągu określonego czasu od chwili wstrzyknięcia preparatu.

Do preparatów ACTH o przedłużonym działaniu należy związek otrzymany przez połączenie hormonu z wodorotlenkiem cynkowym: kortykotropina-wodorotlenek cynku — CORTICOTROPIN-ZINC HYDROXIDE.

ACTH podaje się domięśniowo lub dożylnie w dawce 10 do 25 mg 3 do 4 razy dziennie. Preparat o przedłużonym działaniu podaje się domięśniowo w dawce 40 j. m. kortykotropiny i 2 mg wodorotlenku cynkowego w 1 ml.

Do dalszych leków, pochodnych hormonów, stosowanych w leczeniu reumatyzmu, należą:

9α-FLUOROHYDROKORTYZON



$C_{21}H_{29}O_5F$

Otrzymuje się go z 11-epi-17-hydroksykortykosteronu.

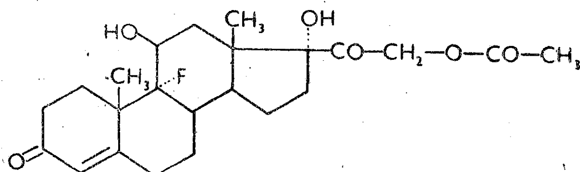
Wprowadzenie atomu chlorowca w pozycji 9 podnosi znacznie aktywność hormonów kory nadnerczy. Najsilniejszy efekt otrzymuje się przez

wprowadzenie chlorowca o najmniejszym ciężarze atomowym, a więc fluoru.

9α-Fluorohydrokortyzon, wprowadzony w r. 1953, jest kilkakrotnie skuteczniejszy od hydrokortyzonu w działaniu przeciwreumatycznym. Stosuje się go przy *polyarthritis chronica, morbus Addisoni*, w dermatologii.

OCTAN 9α-FLUOROHYDROKORTYZONU

Octan fludrokortyzonu. Octan alfronu. Octan F-Cortef. Octan Florinef.



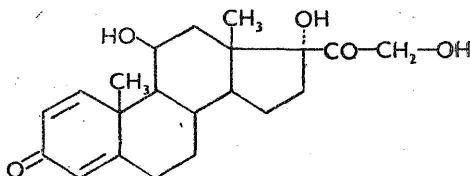
$C_{23}H_{21}O_6F$

Biały, krystaliczny proszek bez zapachu. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w alkoholu. Temp. topn. 233 — 234°. W roztworze chloroformowym wykazuje skręcalność $[\alpha]_D^{20}$ + 123°. Związek ten ma 11-krotnie silniejsze działanie przeciwreumatyczne od octanu kortyzonu, daje jednak niepożądane objawy uboczne — obrzęki.

Dalsze pochodne hormonów kortykotropowych otrzymano przez wprowadzenie wiązania podwójnego do pierścienia A. Do tego rodzaju pochodnych należą:

PREDNISOLON

Codelcortone. Dacortin. Delta-Cortef. Deltacortril. Hydeltra. Metacortandralon. Meticortelon. Meti-Derm. Δ_1-Dehydrohydrokortyzon. $\Delta_{1,4}$-Pregnan-dien-11β,17α,21-triol-3,20-dion.



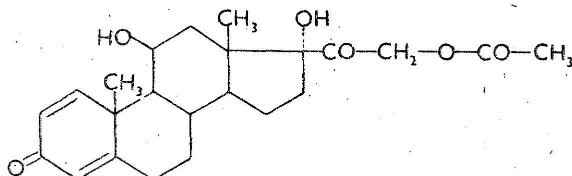
$C_{21}H_{28}O_5$

Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w dioksanie i alkoholu metylowym. W wodzie rozpuszcza się słabo (1 : 4500). 1% roztwór w dioksanie skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w prawo + 96 do + 104°. Temp. topn. 229° z rozkładem.

Otrzymuje się go przez dehydrogenowanie hydrokortyzonu za pomocą dwutlenku selenu SeO_2. Odciąganie wodoru przez SeO_2 następuje w sąsiedztwie grupy karbonilowej na skutek enolizacji.

Prednisolon stosowany jest w leczeniu chronicznego artretyzmu, reumatyzmu stawowego, astmy, choroby Addisona, chorób skórnych. Jego działanie jest 5-krotnie silniejsze od hydrokortyzonu. Podaje się go *per os* w dawce 10 do 50 mg dziennie.

OCTAN PREDNISOLONU



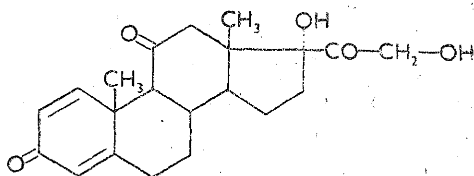

$C_{23}H_{30}O_6$

Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. W wodzie prawie nie rozpuszcza się, rozpuszcza się w 135 częściach alkoholu, w 170 częściach alkoholu bezwodnego, w 150 częściach chloroformu. Temperatura topnienia 240°. 1% roztwór w dioksanie skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w prawo $[\alpha]_D^{20}$ + 111 do + 117°.

Podaje się go *per os* tak samo, jak i prednisolon, w dawce 10 do 50 mg dziennie.

PREDNISON

Cortancyl. Deltacortone. Deltasone. Deltra. Metacortandracine. Meticorten. Ultracorten. Δ_1-Dehydrocortison. $\Delta_{1,4}$-Pregnan-dien-17α, 21-diol-3,11,20-trien.



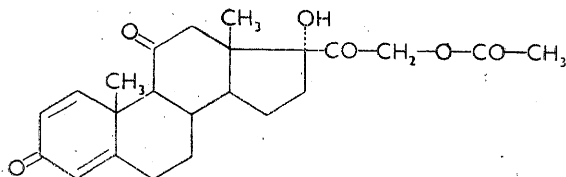

$C_{21}H_{26}O_5$

Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek bez zapachu, początkowo bez smaku, później smaku trwale gorzkiego. W wodzie prawie nie rozpuszcza się; rozpuszcza się w 190 częściach alkoholu, w 300 częściach alkoholu absolutnego, w 200 częściach chloroformu. Temp. topn. 230° z rozkładem. 0,5% roztwór w dioksanie skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w prawo $[\alpha]_D^{20}$ + 160 do + 176°.

Otrzymuje się go przez dehydrogenowanie za pomocą dwutlenku selenu odpowiedniego steroidu.

Stosuje się go tak samo, jak prednisolon. Podaje się doustnie w dawce 10 do 50 mg dziennie.

OCTAN PREDNISONU



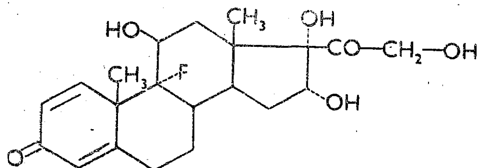
$C_{23}H_{28}O_6$

Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek bez zapachu, początkowo bez smaku, później o smaku trwale gorzkim. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w 120 częściach alkoholu, w 160 częściach alkoholu absolutnego, w 6 częściach chloroformu. Temp. topn. 240° z rozkładem. Skręcalność właściwa + 183 do + 190°.

Podaje się go doustnie w dawce 10 do 50 mg dziennie.

TRIAMCINOLON

Aristocort. Kenacort. Ledercort. 9α-Fluoro-16α-hydroksyprednisolon. 9α-Fluoro-$-\Delta_{1,4}$-pregnan-dien-11β, 16α,17α,21-tetra-ol-3,20-dion.

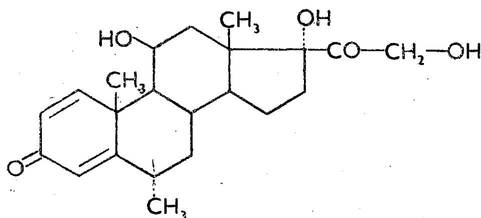


$C_{21}H_{27}O_6F$

Pierwsze hormony kory nadnerczy, zastosowane w leczeniu reumatyzmu, kortyzon i hydrokortyzon mają tę ujemną stronę, że zatrzymują w ustroju jony sodu oraz wodę, a zwiększają wydalanie jonów potasowych. Wywołuje to psychiczne zaburzenia, osteoporozę, genezę wrzodów. Pochodne prednisolonu, zawierające w pozycji 9α atom fluoru oraz grupę hydroksylową w pozycji 16 w znacznym stopniu usuwają te niedogodności między innymi na skutek zmniejszenia dawki, potrzebnej do wywołania takiego samego efektu. Triamcinolon działa około 2-krotnie silniej od prednisolonu czy też prednisonu. Stosowany jest w dawkach $^1/_3$ lub $^1/_2$ dawek prednisonu w przypadkach chronicznego *polyarthritis*.

MEDROL

6-Metyloprednisolon. 6-Metylo-$\Delta_{1,4}$-pregnan-dien-11β,17α,21-triol-3,20-dion.



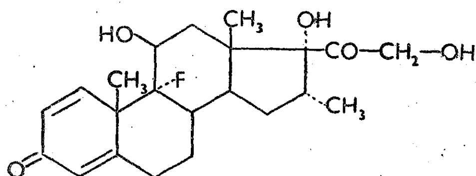
$C_{22}H_{30}O_5$

Niedogodności prednisonu i prednisolonu polegające na zatrzymywaniu wody i jonów sodowych oraz na utracie jonów potasowych zostają usunięte przez wprowadzenie do ich cząsteczki atomu fluoru w pozycji 9α oraz hydroksylu w pozycji 16. Wprowadzenie grupy metylowej w pozycji 6 daje preparat o silniejszych jeszcze właściwościach hamowania zapalenia oraz silniejszym wpływie na gospodarkę wodną i jonową. Medrol nie powoduje przybrania na wadze w przeciwieństwie do prednisolonu. Stosuje się go tak samo jak prednisolon, zwłaszcza przy astmie.

Podaje się go doustnie w dawce 2 do 7 mg dziennie.

DECADRON

Deronil. Dexamethason. Milicorten. 16α-Metylo-9α-fluoroprednisolon. 16α-Metylo-9α-fluoro-$\Delta_{1,4}$-pregnan-dien-11β,17α,21-triol-3,20-dion. Deltafluorine.



$C_{22}H_{29}O_5F$

Wprowadzenie fluoru do pozycji 9α oraz grupy metylowej do pozycji 16 powoduje wzmożenie siły działania otrzymanej pochodnej, co pozwala na osiągnięcie efektu terapeutycznego małymi dawkami, a więc dobrze znoszonymi i ekonomicznymi. Decadron ma te same charakterystyczne właściwości co i inne kortykosteroidy, jego działanie jest jednak znacznie silniejsze. Efekt hamujący zapalenie jest 24 razy silniejszy od hydrokortyzonu, 7 razy silniejszy od prednisolonu i 4 do 6 razy silniejszy od triamcinolonu. Działanie uboczne (gospodarka wodna i elektrolitowa) zmniejszają się nieproporcjonalnie.

Stosuje się go tak samo jak glikokortykoidy, a więc przy reumatyzmie, chorobach alergicznych. Podaje się doustnie początkowo w dawkach 3 do 6 mg dziennie, następnie powoli redukuje do 0,5—1 mg. Przeciwwskazaniem są wrzody żołądka i psychozy.

XVII. LEKI DZIAŁAJĄCE NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY — POBUDZAJĄCE

Leki pobudzające czynności ośrodkowego układu nerwowego nazywane są ANALEPTICA — LEKI CUCĄCE. Wprowadzone do ustroju w dawkach terapeutycznych działają pobudzająco na korę mózgową, na ważne dla życia ośrodki rdzenia przedłużonego oraz na rdzeń kręgowy. Zależnie od miejsca zadziałania dzielimy je na trzy grupy:

A. Leki pobudzające ośrodki rdzenia przedłużonego.
B. Leki pobudzające rdzeń kręgowy.
C. Leki pobudzające psychomotorycznie.

Działanie tych grup leków łączy się z ich wpływem hamującym na czynność enzymów mózgu i rdzenia kręgowego.

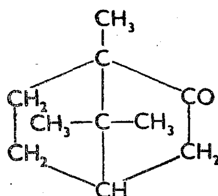
A. LEKI POBUDZAJĄCE OŚRODKI RDZENIA PRZEDŁUŻONEGO

Leki te wywierają działanie pobudzające przede wszystkim na ośrodek oddechowy oraz na ośrodki ruchowe. Wywierają one również działanie antagonistyczne w stosunku do środków ogólnie depresyjnych. Na skutek pobudzania czynności ośrodków rdzenia przedłużonego leki te przywracają normalne funkcjonowanie ważnych dla życia organów w przypadku zapaści — *collapsus.*

Do najstarszych analeptyków należy:

KAMFORA — *CAMPHORA*

(FP III)



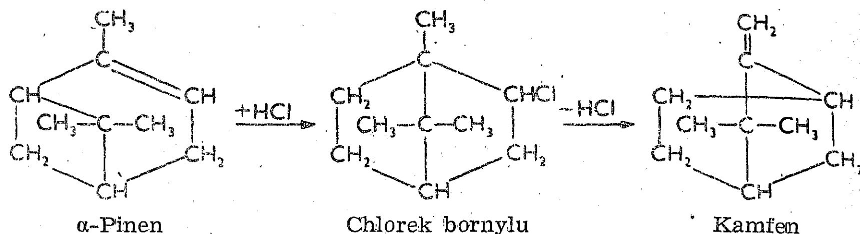
$C_{10}H_{16}O$

Bezbarwne, przezroczyste lub białe, miękkie krystaliczne kawałki, albo biały, krystaliczny proszek o mocnym swoistym zapachu i gorzkim piekąco-chłodzącym smaku. W wodzie niemal nie rozpuszcza się, rozpuszcza się w 1 części spirytusu, w 0,4 części eteru, w 0,25 części chloroformu. Temp. topn. 174 — 179°.

Jest to produkt pochodzenia roślinnego, otrzymywany z drzewa *Cinnamomum camphora.* Kamfora surowa pochodząca z Taiwanu (Formoza) i Chin była oczyszczana i rektyfikowana w Japonii i z tego powodu nosi nazwę kamfory japońskiej. Naturalna kamfora jest optycznie czynna — prawoskrętna; 10% roztwór w bezwodnym alkoholu posiada $[\alpha]_D^{20}$ od + 40 do + 42°, kamfora syntetyczna od — 1,5 do + 1,5°; kamfora syntetyczna lewoskrętna od — 32,5 do — 42,5°.

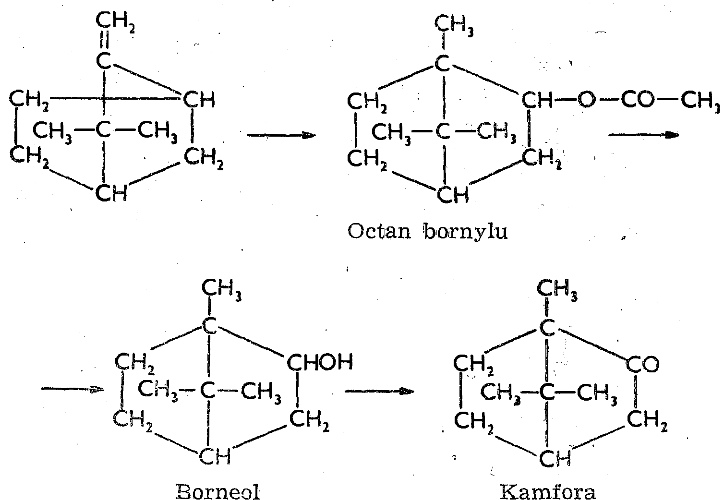
W lecznictwie kamfora ma obecnie niewielkie znaczenie. Duże zapotrzebowanie na ten produkt wykazuje przemysł mas plastycznych i celuloidu. Wskutek tego opracowano metodę syntetycznego otrzymywania kamfory. Jako ciało wyjściowe do syntezy używana jest terpentyna, a ści-

ślej α- i β-pineny. Za pomocą suchego chlorowodoru przeprowadza się w chlorek bornylu, a ten po dodaniu ługu sodowego przechodzi zawsze w kamfen:



α-Pinen — Chlorek bornylu — Kamfen

Kamfen ogrzewany z kwasem octowym lodowatym na łaźni wodnej przechodzi w octan bornylu, a po zmydleniu za pomocą wodnego roztworu ługu sodowego pod ciśnieniem daje borneol, który utleniany nadmanganianem potasowym przechodzi w kamforę:


Octan bornylu

Borneol — Kamfora

Kamfora trudno rozpuszcza się w wodzie i z tego powodu w nieznacznym tylko stopniu ulega resorpcji z przewodu pokarmowego i tkanek podskórnych. Zresorbowana ulega w ustroju utlenieniu do oksykamfory, a następnie łączy się z kwasem glikuronowym i w tej postaci opuszcza ustrój przez nerki.

Farmakodynamiczne działanie kamfory polega głównie na pobudzeniu ośrodka oddechowego. Pobudzenie to jednak następuje tylko w przypadku jego osłabienia. Prócz tego kamfora działa regulująco na czynność serca, zmniejszając jego pobudliwość. Należy ona do środków analeptycznych, to jest przywracających normalne funkcjonowanie ważnych życiowo narządów w przypadku ciężkiej zapaści.

Kamforę stosuje się w postaci zastrzyków roztworów olejowych.

OLEJ KAMFOROWY — *OLEUM CAMPHORATUM*

(FP III).

Olej ten zawiera 10% kamfory.

OLEJ KAMFOROWY MOCNIEJSZY — *OLEUM CAMPHORATUM FORTIUS*

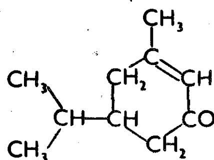
(FP III).

Zawiera 20% kamfory.

Słaba rozpuszczalność kamfory w wodzie utrudnia jej stosowanie. Z tego względu szukano analeptyków łatwiej rozpuszczalnych. Na podstawie badań Wedekinda stwierdzono, że właściwości analeptyczne kamfory i jej pochodnych zależą od obecności w jej cząsteczce grupy izopropylowej. Grupa ta występuje w kamforze w pozycji *meta* do grupy karbonilowej. Okazało się, że obecność wiązania podwójnego nie jest konieczna, a grupa izopropylowa może być zastąpiona innym rodnikiem. Na podstawie tych spostrzeżeń otrzymano i wprowadzono do lecznictwa syntetyczny analeptyk:

HEKSETON

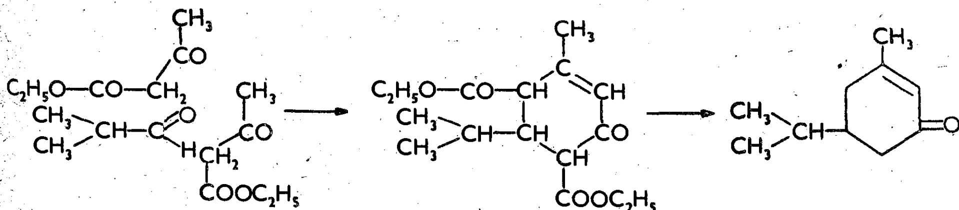
3-Metylo-5-izopropylo-Δ_2-cykloheksenon.



$C_{10}H_{16}O$

Oleista lekkożółtawa ciecz o charakterystycznym zapachu i gorzkim smaku. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w wodnych roztworach salicylanu sodowego. Temp. wrzenia 127° przy 18 mm Hg.

Otrzymuje się go z aldehydu izomasłowego przez kondensację z dwoma cząsteczkami estru acetylooctowego w obecności piperydyny lub dwuetyloaminy. Powstały ester etylowy kwasu izobutylidenodwuoctowego po zmydleniu i dekarboksylacji daje hekseton:

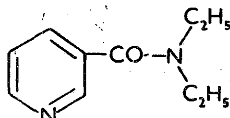


Lek ten ma podobne do kamfory właściwości, jest jednak 2 do 4-krotnie silniejszy w działaniu.

Dalszy rozwój syntezy leków tej grupy związany jest z wykryciem w pirydynie właściwości pobudzających czynność serca i naczynia. Sama pirydyna ma jednak silne działanie toksyczne, które może być osłabione przez wprowadzenie grupy karboksylowej. W ten sposób w r. 1924 wprowadzono do lecznictwa analeptyki o działaniu podobnym do kamfory. Do tych analeptyków należą:

KARDIAMID — *CARDIAMIDUM*

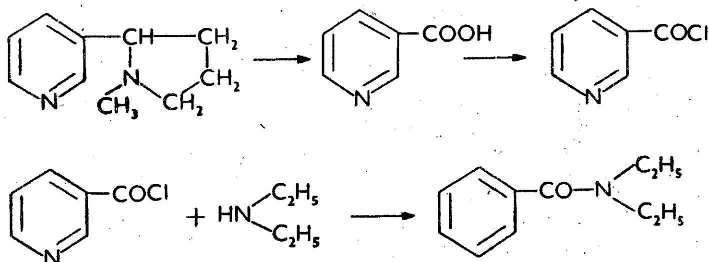
Coramin. *Cordiaminum. Nicethamidum. Stiminol.* Dwuetyloamid kwasu pirydyno-β-karboksylowego. Dwuetyloamid kwasu nikotynowego. (FP III).



$C_{10}H_{14}N_2O$

Oleista ciecz prawie bezbarwna, o słabym swoistym zapachu i gorzkawym smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i w większości rozpuszczalników organicznych. Temp. wrzenia 180° przy 12 mm Hg.

Otrzymuje się z nikotyny, która utleniana daje kwas nikotynowy, czyli kwas pirydyno-β-karboksylowy. Kwas ten poddany działaniu chlorku tionylu przechodzi w chlorek kwasowy, który następnie kondensuje się na gorąco z dwuetyloaminą:

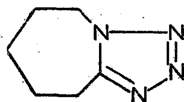


Jest to analeptyk o działaniu pobudzającym bezpośrednio ośrodek oddechowy. Powoduje on podwyższenie ciśnienia krwi na skutek pobudzenia ośrodka naczynioruchowego. Na serce działa słabo. Podaje się go domięśniowo, dożylnie, podskórnie. Doustnie podaje się go w dawce 0,25 do 1 g.

Podobnymi właściwościami analeptycznymi obdarzony jest:

KARDIAZOL — *CARDIAZOLUM*

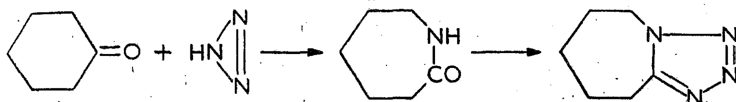
Cardiotetrazol. Corazol. Deumacard. *Leptazolum. Pentazolum. Pentamethylentetrazol* (FP III).



$C_6H_{10}N_4$

Biały krystaliczny proszek o smaku gryzącym i gorzkim. Rozpuszcza się bardzo łatwo w wodzie, spirytusie i eterze. Temp. topn. 58 — 60°.

Otrzymuje się go działaniem kwasu azotowowodorowego na cykloheksanon. Początkowo powstaje produkt przejściowy, który pod działaniem następnej cząsteczki kwasu azotowowodorowego przechodzi w kardiazol:



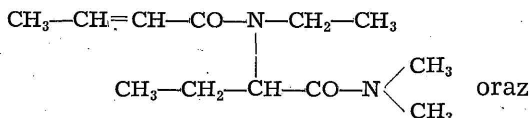
Pod względem farmakodynamicznym kardiazol należy do tej samej grupy leków co kardiamid. Wprowadzony dożylnie w dawce około 10 ml 10% roztworu wywołuje drgawki (zapaść kardiazolowa) i z tego powodu bywa stosowany w leczeniu *dementio praecox*. Podaje się go drogą zastrzyków dożylnych lub podskórnych, albo też doustnie. Dawka przy podaniu doustnym wynosi 0,1 g.

Do grupy kardiamidu i kardiazolu należy również:

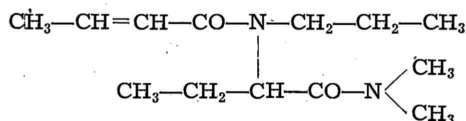
MIKOREN — MICOREN

Stanowi on mieszaninę dwóch pokrewnych związków, mianowicie:

Dwumetyloamidu kwasu α-N-krotonyloetyloaminomasłowego:



Dwuetyloamidu kwasu α-N-krotonylopropyloaminomasłowego:

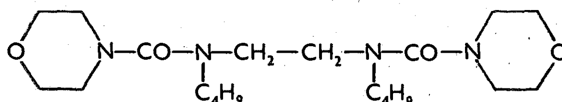


Preparat ten działa pobudzająco centralnie, szczególnie na ośrodek naczynioruchowy i podnosi czynność ośrodka oddechowego. Pobudzenie tego ośrodka polega głównie na zwiększeniu częstotliwości oddechu. Mikoren działa antagonistycznie wobec narkotyków i z tego względu jest stosowany w przypadkach ciężkich zatruć środkami nasennymi oraz gazem świetlnym. Ponieważ przy zatruciu następuje obniżenie oddechu oraz spadek ciśnienia krwi, przeto z mikorenem należy również podawać leki podnoszące ciśnienie. Zazwyczaj stosuje się pochodne adrenaliny, które wzmagają również działanie mikorenu.

Podaje się go w dawce 0,5 do 1,5 ml dożylnie lub podskórnie, albo co 2 godziny po jednej perełce.

THERALEPTIQUE

N,N'-Dwubutylo-N,N'-etyleno-bis-amid kwasu morfolinokarboksylowego.

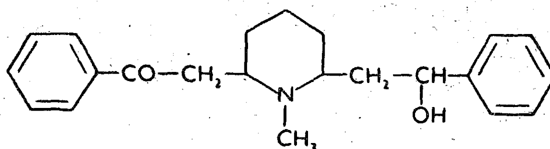


$C_{20}H_{38}N_4O_4$

Związek ten usuwa zwolnienie oddechu wywołane przez barbiturany. W ustroju wywiera działanie sympatykomimetyczne typu adrenaliny. Po wprowadzeniu 45 do 90 mg drogą pozajelitową spostrzega się słaby wzrost częstotliwości serca, wyraźny wzrost ciśnienia krwi oraz zwężenie kapilar kończyn. Stosuje się go w chronicznej hipotonii oraz w stanach zapaści.

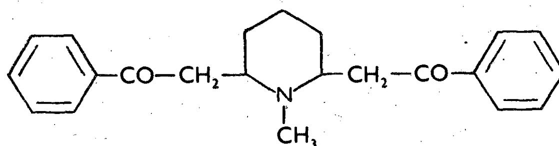
Do leków pobudzających ośrodek oddechowy należą również alkaloidy występujące w *Herba Lobeliae* — zielu lobelii. Do główniejszych alkaloidów tego surowca należą:

LOBELINA



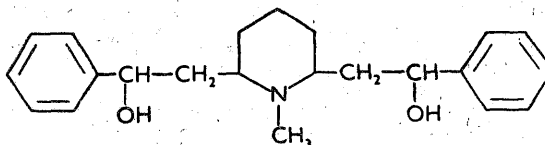
$C_{22}H_{27}NO_2$

LOBELANINA



$C_{22}H_{25}NO_2$

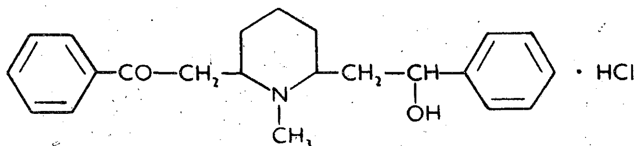
LOBELANIDYNA

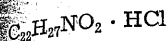


$C_{22}H_{29}NO_2$

Działanie farmakodynamiczne surowiec ten zawdzięcza głównie lobelinie, która w lecznictwie spotykana jest w postaci chlorowodorku:

CHLOROWODOREK LOBELINY — *LOBELINUM HYDROCHLORICUM*





$C_{22}H_{27}NO_2 \cdot HCl$

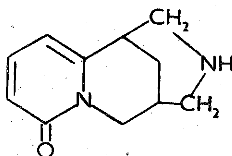
Biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 100 częściach wody, w 15 częściach alkoholu, dobrze rozpuszcza się w chloroformie. Temp. topn. 182°.

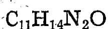
W lecznictwie lobelina stosowana jest jako lek pobudzający ośrodek oddechowy. Podaje się ją w asfiksji u noworodków, podczas narkozy, w przypadku zatrucia itp., zwykle drogą pozajelitową — podskórnie lub dożylnie. Dawka maksymalna jednorazowa 0,02 g, dzienna dawka maksymalna 0,1 g. Lobelina dziś jest rzadko stosowana, ponieważ jej działanie jest krótkotrwałe i nie zawsze pewne.

Podobnym działaniem na ośrodek oddechowy odznacza się alkaloid wyodrębniony z *Cytisus laburnum* lub z *Thermopsis lanceolata:*

CYTYZYNA

Cytiton. Sophorin. Ulexin.





$C_{11}H_{14}N_2O$

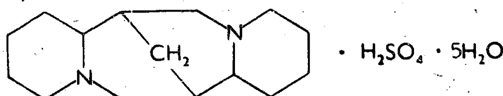
Biały lub lekkożółtawy krystaliczny proszek, łatwo rozpuszczalny w wodzie, alkoholu, acetonie i chloroformie. Temp. topn. 155—156°.

Działa podobnie do lobeliny, pobudza oddech i krwiobieg i dlatego stosowana bywa niekiedy zamiast lobeliny.

Do tej grupy leków pobudzających ośrodki autonomicznego układu nerwowego należy zaliczyć:

SIARCZAN SPARTEINY — *SPARTEINUM SULFURICUM*

Sparteini sulfas (FP II).





$C_{15}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5HO$

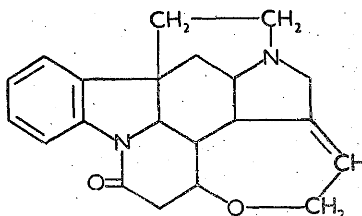
Bezbarwne bezwonne kryształy albo biały krystaliczny proszek o bardzo gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, w 5 częściach alkoholu, nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Jest to alkaloid optycznie czynny: $[\alpha]_D^{20}$ około — 22°. Temp. topn. 140°.

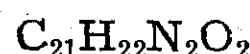
Otrzymuje się go z *Sarothamnus scoparius*. Podaje się sparteinę doustnie w dawkach 0,02 do 0,15 g *pro dosi*, co 6—8 godzin. Dawka maksymalna — 0,2 g.

B. LEKI POBUDZAJĄCE RDZEŃ KRĘGOWY

Do tej grupy leków należy alkaloid kulczyby:

STRYCHNINA — *STRYCHNINUM*




$C_{21}H_{22}N_2O_2$

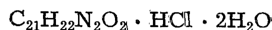
Biały, krystaliczny proszek, smaku gorzkiego. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie (1 : 6420), łatwiej w wodzie gorącej (1 : 2500). Rozpuszcza się w alkoholu (1 : 160), lepiej w alkoholu wrzącym (1 : 12), w chloroformie (1 : 6) oraz w benzenie (1 : 165). Temp. topn. 265°.

Jest to trucizna protoplazmatyczna. W małych dawkach pobudza ośrodek oddechowy i zwiększa jego wrażliwość odruchową. Stosuje się ją jako lek tonizujący.

W lecznictwie spotykana jest w postaci soli:

AZOTAN STRYCHNINY — *STRYCHNINUM NITRICUM*

Strychnini nitras. (FP III).


$C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

Bezbarwne pryzmatyczne kryształy lub biały krystaliczny proszek o smaku silnie gorzkim. Rozpuszcza się w 40 częściach wody, w 85 częściach spirytusu 95°.

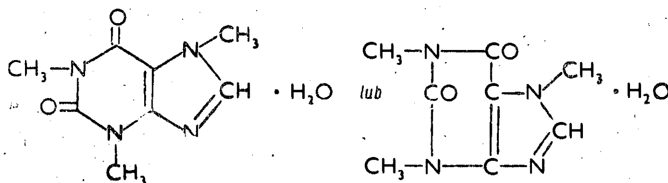
Podaje się ją podskórnie w dawkach 0,5 do 3 mg *pro dosi*.

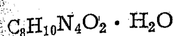
C. LEKI POBUDZAJĄCE PSYCHOMOTORYCZNIE

Leki należące do tej grupy, wprowadzone do ustroju, wywierają wpływ pobudzający przede wszystkim na procesy myślowe. Grupa ta obejmuje następujące związki:

KOFEINA — *COFFEINUM*

Guaranin. *Theinum.* Coffein. 1,3,7-Trójmetyloksantyna (FP III).




$C_8H_{10}N_4O_2 \cdot H_2O$

Alkaloid wykryty przez Rungego w r. 1820 w ziarnach kawy, oraz przez Robiquetta, a następnie przez Pelletiera i Caventou w r. 1821.

Białe, lekkie, igiełkowate kryształy o jedwabistym połysku, bez zapachu, o smaku gorzkawym. Rozpuszcza się w 80 częściach wody o temp. 15°, w 50 częściach wody o temp. 20°, w 2 częściach wody wrzącej, w 50 częściach spirytusu, w 9 częściach chloroformu; bardzo trudno rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. postaci bezwodnej wynosi 234—237°.

Tak jak inne alkaloidy grupy puryny, kofeina stosunkowo słabo rozpuszcza się w wodzie. Najłatwiej rozpuszczają się jej sole podwójne, do których należą:

KOFEINO-BENZOESAN SODOWY — *COFFEINUM-NATRIUM BENZOICUM*

Coffeinum et Natrii benzoas. Coffeinum Natrio-benzoicum. (FP III).

Biały proszek lub biała ziarnista masa bez zapachu, o słodkawogorzkim smaku; rozpuszcza się w 2 częściach wody, w 30 częściach spirytusu.

Preparat farmakopealny otrzymuje się przez odparowanie do sucha na łaźni wodnego roztworu kofeiny i benzoesanu sodowego.

KOFEINO-SALICYLAN SODOWY — *COFFEINUM-NATRIUM SALICYLICUM*

Coffeinum et Natrii salicylas. (FP II).

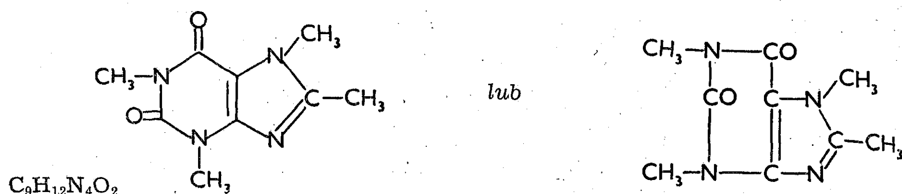
Biały proszek lub biała ziarnista masa bez zapachu, o słabo gorzkawym smaku. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, w 30 częściach spirytusu.

Kofeinę podaje się doustnie w dawce 0,1 do 0,2 g. Dawka maksymalna 0,5 g. Kofeinobenzoesan sodowy oraz kofeinosalicylan sodowy podaje się doustnie lub podskórnie w dawce 0,25 g; dawka maksymalna *per os* 1,0 g, podskórnie 0,5 g.

Do tej samej grupy należy również:

METYLOKOFEINA — *METHYLCOFFEINUM*

8-Metylokofeina. 1,3,7,8-Czterometyloksantyna.



Biały lub biały o żółtym odcieniu proszek. Trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwiej w wodzie wrzącej (1:1,6), we wrzącym alkoholu i chloroformie. Temp. topn. 208 — 212°.

Lek ten ma takie samo działanie jak kofeina, jest jednak nieco silniejszym i mniej toksycznym diuretykiem.

Do najbardziej aktywnych leków tej grupy należą pewne pochodne adrenaliny, działające pobudzająco na centralny układ nerwowy. Ich działanie polega na podniesieniu zużycia tlenu przez tkanki mózgowe. Mają one szerokie zastosowanie w stanach depresji oraz w praktyce psychiatrycznej. Stosowane są również jako *antidotum* w przypadku zatrucia narkotykami i środkami nasennymi. Ponieważ budzą one ze snu wywołanego nawet środkami nasennymi, przeto otrzymały nazwę a m i n y b u d z ą c e.

Do tej grupy leków należą:

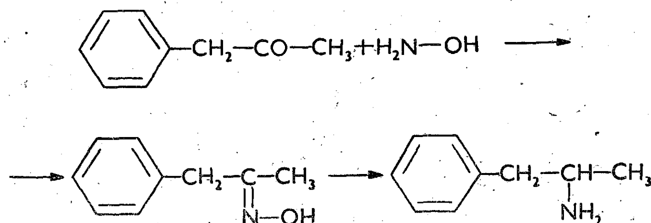
AMFETAMINA — *AMPHETAMIN*

d,l-Aktedron. Amphedrin. Benzedrin. Isoamyn. Euphobin. Ortedrin. Phenamin. Racephen. Raphetamin. Simpamina. Zedrine. Norephedran. Dezoksynorefedryna. Fenyloaminopropan. 3-Fenylo-2-aminopropan. β-Aminopropylobenzen, d,l-β-Fenyloizopropyloamina.



Bezbarwna, ruchliwa ciecz o słabym charakterystycznym zapachu, ostrym smaku. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwiej w spirytusie 95°, eterze naftowym, łatwo rozpuszcza się w alkaliach.

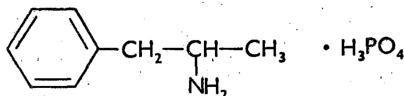
Lek ten otrzymuje się z fenyloacetonu, który pod działaniem hydroksylaminy przechodzi w oksym, a ten redukowany daje odpowiednią aminę:

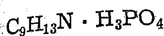


Amfetamina w lecznictwie spotykana jest również w postaci soli, do których należą:

FOSFORAN AMFETAMINY

d,l-Jednozasadowy fosforan amfetaminy. Racemiczny fosforan amfetaminy. Raphetamine phosphate. Amphetamine phosphate.



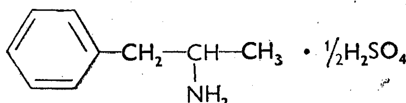


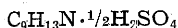
Biały proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. Słabo rozpuszcza się w alkoholu, łatwo rozpuszcza się w wodzie. 5% roztwór wodny ma odczyn kwaśny (pH 4 do 5).

Podaje się go dożylnie lub domięśniowo w dawkach 20 do 50 mg co 30 do 60 minut aż do przywrócenia przytomności.

SIARCZAN AMFETAMINY

Benzedrine sulfate. Psychedryna. Psychedrinum. Elastonon. Siarczan d,1-1-Fenylo-2-aminopropanu. Siarczan d,1-β-fenyloizopropyloaminy. Racemiczny siarczan amfetaminy. Amphetamine sulphate. (FP III).





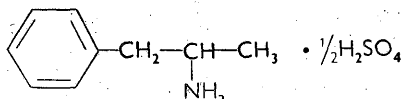
Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o słabym gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 10 częściach wody, 500 częściach spirytusu. Nie rozpuszcza się w eterze i benzenie.

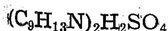
Podaje się go przeciętnie w dawkach od 5 do 30 mg. Lek ten stosowany bywa również dla zmniejszenia apetytu, wówczas podaje się go doustnie w dawkach 5 do 10 mg trzy razy dziennie na pół godziny przed jedzeniem.

Stosowanie amfetaminy wymaga dużej ostrożności, ponieważ jej przedawkowanie może spowodować bezsenność i prowadzić do zapaści.

SIARCZAN d-AMFETAMINY

d-Amfetasul. Siarczan d-benzedryny. Dellipsoids. Dexedrine sulfate. Phenedrin. Sympatyna D. Siarczan d-1-fenylo-2-aminopropanu. Dextro amphetamine sulfate.



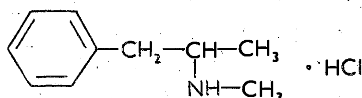


Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słonym i lekko gorzkim. Rozpuszcza się w 9 częściach wody, w 800 częściach alkoholu 95°. Nie rozpuszcza się w eterze. Skręcalność właściwa 8% wodnego roztworu nie mniejsza niż + 19,5°.

Prawoskrętna odmiana amfetaminy ma takie samo działanie i zastosowanie jak racemiczna, chociaż odmiana racemiczna wywiera silniejsze działanie sercowo-naczyniowe, a odmiana prawoskrętna wykazuje silniejsze działanie centralne. Lek ten stosuje się u ludzi w celu usunięcia zmęczenia. Podaje się go doustnie w dawkach 5 do 15 mg dziennie.

PERWITYNA — *PERVITIN*

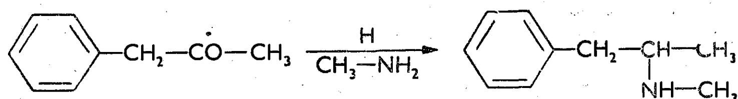
Desamin. Desoxyped. Desoxyphedrin. Desoxyn. Dexoval. Eufodrin. Gerobit. Methamphetamin. Methedrin. Methylizonym. Norodin. Oxydrin. Philopon. Psychoton. Chlorowodorek 2-metyloamino-3-fenylopropan.



$C_{10}H_{15}N \cdot HCl$

Biały drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, chloroformie. Nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 170 — 175°. Skręcalność właściwa + 14 do + 20°.

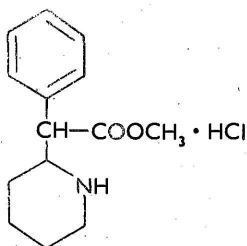
Otrzymuje się perwitynę w podobny sposób jak amfetaminę. Wychodzi się tu z fenyloacetonu, który poddaje się redukcji w obecności metyloaminy. Powstałą mieszaninę racemiczną rozdziela się za pomocą kwasu winowego:



Związek ten podaje się doustnie w dawkach 5 do 15 mg dziennie.

RYTALINA — *RITALIN*

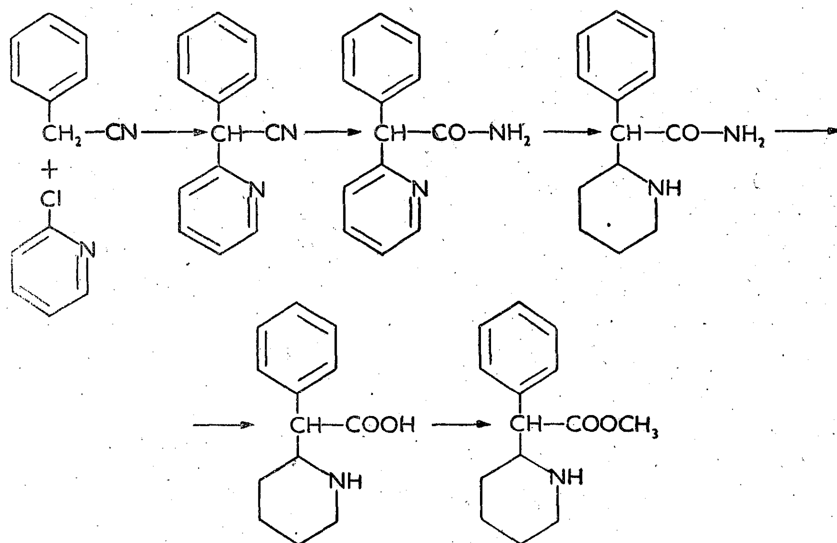
Methylphenidate hydrochloride. Chlorowodorek estru metylowego kwasu α-fenylo-α-piperydylo-(2)octowego.



$C_{14}H_{19}NO_2$

Ciało stałe o temp. topn. 208°.

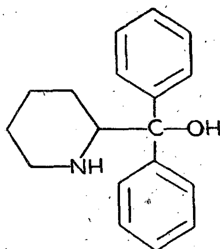
Otrzymuje się go przez kondensację cyjanku benzylowego z 2-chloropirydyną w roztworze toluenowym i w obecności amidku sodowego. Powstały nitryl poddaje się hydrolizie do fenylo-2-pirydynoacetamidu, który poddaje się hydrogenacji. Powstała pochodna piperydynowa, hydrolizowana wrzącym kwasem solnym, daje kwas fenylo-2-piperydynooctowy. Estryfikacja tego kwasu prowadzi do rytaliny.



Rytalina ma szczególnie silnie zaznaczone działanie pobudzające centralnie, zwiększa wysiłek myślowy oraz zdolność asocjacji i koordynacji. Działa analeptycznie, wywołuje jednak euforię i może prowadzić do nadużyć. Powoduje słabe, lecz długotrwałe podniesienie ciśnienia krwi. Pod względem typu działania zajmuje pośrednie miejsce pomiędzy amfetaminą a kofeiną. Stosuje się ją jako aminę budzącą. Podaje się drogą doustną w dawce około 10 mg trzy razy dziennie.

PIPRADROL

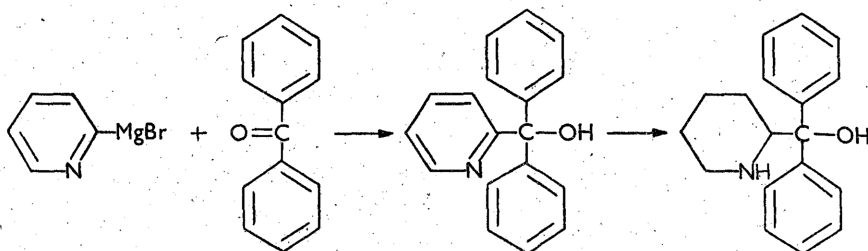
Meratran. Chlorowodorek α-(2-piperydylo)-benzhydrolu. α,α-Dwufenylo-2-piperydynometanol.



$C_{18}H_{21}NO$

Biały krystaliczny proszek lub wąskie białe kryształy, bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 1% wodny roztwór jest prawie obojętny (pH 5,0 do 7,0). Temp. topn. 308—309°.

Otrzymuje się go działaniem benzofenonu na bromek pirydyno-magnezowy. Otrzymany w tej reakcji dwufenylo-2-pirydynometanol poddaje się redukcji do pipadrolu:



Jest to środek pobudzający centralny układ nerwowy. Jest on antagonistą kwasów barbiturowych i pod tym względem zajmuje miejsce pośrednie pomiędzy amfetaminą a kardiazolem. Stosuje się go w przypadkach stanów depresji różnego pochodzenia, które nie są jednak związane z uczuciem strachu. Podaje się go drogą doustną w dawce 1 do 2 mg trzy razy dziennie.

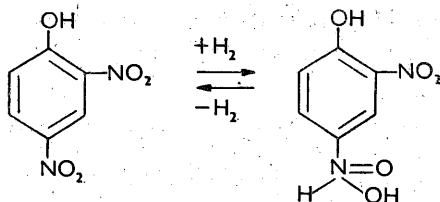
D. LEKI STOSOWANE W ZWALCZANIU OTYŁOŚCI

Leki pobudzające centralnie działają również obniżająco na apetyt. Mechanizm ich działania polega prawdopodobnie na działaniu na ośrodki międzymózgowia i zmniejszeniu perystaltyki przewodu pokarmowego. Podnoszą one, jako leki pobudzające centralnie, aktywność pacjenta, wskutek czego staje się on ruchliwy, co przy zmniejszonym łaknieniu (obniżenie apetytu) przyczynia się do zmniejszenia wagi ciała.

Do najstarszych leków w zwalczaniu otyłości należą nitrozwiązki. Są to pochodne, zawierające w swej cząsteczce jedną lub więcej grup nitrowych, związanych bezpośrednio z atomem węgla.

Niektóre nitrofenole przyspieszają przemianę tlenową, a tym samym podnoszą temperaturę ciała. Właściwości te zależą od ilości wprowadzonych do cząsteczki grup nitrowych: jednonitrofenole mają słabe działanie, dwunitrofenole odznaczają się bardzo wyraźnym działaniem, natomiast wprowadzenie trzeciej grupy nitrowej powoduje całkowite zniknięcie tych właściwości. Działanie farmakodynamiczne dwunitrofenoli zależy od budowy ich cząsteczki: z sześciu możliwych izomerycznych dwunitrofenoli przemianę tlenową przyspieszają tylko te pochodne, u których grupa nitrowa znajduje się w położeniu *para* do grupy wodorotlenowej, przy czym najsilniej działającą pochodną jest 2,4-dwunitrofenol.

Mechanizm działania nitrofenoli polega prawdopodobnie na ich właściwości przenoszenia wodoru: w pewnych warunkach grupa nitrowa, znajdująca się w położeniu *para*, ulega redukcji do grupy hydroksylaminowej. Przy zmianie warunków następuje reakcja utleniania do pochodnej nitrowej:

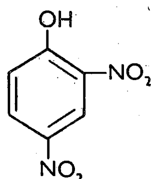


Powstawanie pochodnej hydroksylaminowej tłumaczy również trujące działanie nitrofenoli. Alkilowanie dwunitropochodnych fenoli nie zmniejsza działania leczniczego, zmniejsza natomiast siłę działania trującego.

Ważniejszym przedstawiecielem tej grupy leków jest:

DWUNITROFENOL — *DINITROPHENOLUM*

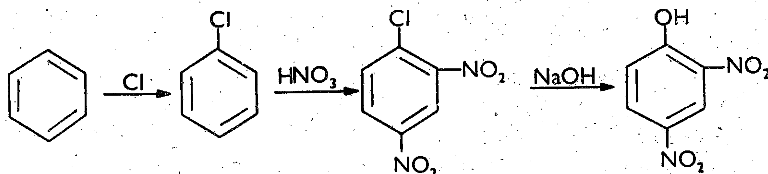
Dinitra. Nitrophenin. Dwunitrofenol-2,4.



$C_6H_4N_2O_5$

Żółty krystaliczny proszek. Rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, eterze. Temp. topn. 112°.

Otrzymuje się go działaniem mieszaniny kwasu siarkowego i azotowego na fenol w temp. 130—140°. Można go również otrzymać przez chlorowanie benzenu wobec żelaza jako katalizatora. Nitrowanie chlorobenzenu daje dwunitropochodną chlorowcową. Chlor zastępuje się grupą wodorotlenową działaniem ługu sodowego:



Produkt stosowany w lecznictwie powinien być specjalnie czysty. Oczyszczenie polega na przeprowadzeniu go w sól sodową, przesączeniu roz-

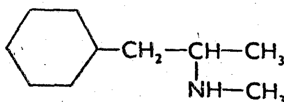
tworu przez węgiel i następnie wytrąceniu wolnego dwunitrofenolu za pomocą kwasu.

2,4-Dwunitrofenol jest dość silną trucizną, mimo to został wprowadzony w r. 1933 do lecznictwa jako środek odchudzający. Obecnie się go nie stosuje.

Do grupy sympatykomimetyków, stosowanych w leczeniu otyłości, należą: Benzedryna = Elastonon. Do tej grupy należą również:

PROPYLOHEKSEDRYNA — *PROPYLHEXEDRIN*

Benzedrex. Eventin. 1-Cykloheksylo-2-metyloaminopropan.



$C_{10}H_{21}N$

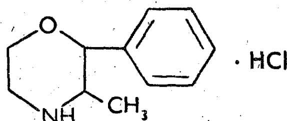
Bezbarwna, klarowna ciecz o charakterystycznym zapachu ryb. Bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie, bardzo łatwo w alkoholu. Roztwory wodne mają odczyn alkaliczny. Absorbuje dwutlenek węgla z powietrza, w temperaturze pokojowej powoli ulatnia się.

Związek ten wywołuje zwężenie naczyń i działa przeciw obrzękom śluzówek nosa. Na skutek swej lotności lek ten nadaje się szczególnie w postaci inhalacji przy zaziębieniu, alergicznym katarze. Jest on stosunkowo nie trujący i może być użyty u pacjentów, u których nie stosujemy efedryny.

Związek ten działa hamująco na apetyt i wskutek tego bywa stosowany w leczeniu otyłości. Podaje się go wówczas doustnie w dawkach 0,05 do 0,1 g dziennie, tylko do godzin popołudniowych, ze względu na ogólne działanie pobudzające.

PRELUDIN

Chlorowodorek 2-fenylo-3-metyloczterohydro-1,4-oksazyny.

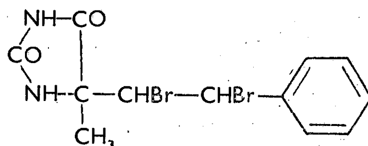


$C_{11}H_{15}NO \cdot HCl$

Lek pobudzający centralnie. Ma on właściwości antydepresyjne. Stosowany jest w kuracjach odtłuszczających. Jego działanie polega na wywołaniu uczucia nasycenia. Podaje się go doustnie w dawce 0,25 mg rano i w południe. Ze względu na jego działanie pobudzające centralnie, podaje się go najpóźniej przed godziną 15. Lek ten może wywołać stany euforii i wskutek tego prowadzić do przyzwyczajenia.

PESOMIN

5-Metylo-5-(1,2-dwubromo-2-fenyloetylo)-hydantoina.



$C_{12}H_{12}N_2O_2Br_2$

XVIII. LEKI UKŁADU AUTONOMICZNEGO

Praca narządów w ustroju zwierzęcym zależy od współdziałania wielu czynników: środowiska otaczającego dany narząd, od układu nerwowego, unerwiającego dany narząd, itd.

Czynność układu nerwowego jest niezbędna dla niektórych narządów, jak np. dla prążkowanych mięśni szkieletowych. Narządy takie, pozbawione nerwu, ulegają szybkiemu zwyrodnieniu i stają się niezdolne do wykonywania swych funkcji. Istnieją jednak narządy, np. gruczoły, dla których wpływ nerwów nie stanowi warunku koniecznego do ich prawidłowego funkcjonowania. Dla utrzymania ich czynności wystarczają nawet zmiany fizyko-chemiczne środowiska, w którym się znajdują. Z tego powodu czynność takich narządów nazywana jest czynnością autonomiczną. Oczywiście czynność nerwów gruczołowych jest pożądana, ponieważ przy niej narząd szybko przystosowuje się do zmienionych warunków pracy. Przystosowanie to przy współudziale układu nerwowego następuje natychmiast, podczas gdy pod wpływem tylko zmian samego środowiska następowałoby znacznie wolniej.

Układ nerwowy spełniający tę rolę i kierujący życiem wegetatywnym organizmu zwierzęcego nazywa się układem wegetatywnym. Czynność jego nie zależy od naszej woli, jest on więc autonomiczny.

Na nerwowy układ autonomiczny składają się dwa układy:

1. Układ sympatyczny — unerwiający wszystkie narządy biorące udział w życiu wegetatywnym,

2. Układ parasympatyczny — unerwiający tylko niektóre z tych narządów.

Do narządów mających podwójne unerwienie: sympatyczne i parasympatyczne należą: płuca, serce, przewód pokarmowy, źrenice, pęcherz. Czynności tych nerwów w tym przypadku są antagonistyczne w stosunku do siebie.

Podział nerwów pobudzających i hamujących jest oparty na substancjach wydzielanych u zakończeń odpowiednich nerwów na skutek ich podrażnienia. Przy podrażnieniu nerwów parasympatycznych wydziela się a c e t y l o c h o l i n a. Nerwy te nazwano c h o l i n e r g i c z n y m i.

Pobudzenie nerwów sympatycznych powoduje wydzielanie się sympatyny (adrenaliny i noradrenaliny) — są to nerwy adrenergiczne.

Wszystkie nerwy parasympatyczne są nerwami cholinergicznymi, nerwy sympatyczne natomiast są albo adrenergicznymi, albo cholinergicznymi. Wprowadzenie do ustroju adrenaliny względnie acetylocholiny wywołuje ten sam skutek farmakodynamiczny co podrażnienie odpowiednich nerwów. Adrenalina i acetylocholina naśladują więc działanie odpowiednich nerwów i dlatego otrzymały nazwę mimetyków. Adrenalina należy zatem do grupy leków objętych wspólną nazwą — sympatykomimetyki, acetylocholina — parasympatykomimetyki.

Sympatykomimetyki i parasympatykomimetyki wywołują w ustroju objawy podrażnienia nerwu sympatycznego lub parasympatycznego. Istnieją również takie substancje, które wprowadzone do ustroju znoszą reakcje wywołane przez podrażnienie nerwów sympatycznych, względnie parasympatycznych. Są to związki objęte nazwą lityki. W przypadku, gdy znoszą one efekt podrażnienia nerwów parasympatycznych, nazywamy je parasympatykolitykami, w przypadku znoszenia efektu podrażnienia nerwów sympatycznych — sympatykolitykami.

Istnieje jeszcze grupa leków działających na zwoje układu autonomicznego. Włókna nerwów układu autonomicznego nie biegną bezpośrednio do narządów unerwianych przez nie, lecz zawsze ulegają przerwaniu w zwojach nerwowych. Włókna układu sympatycznego wychodzą z komórek nerwowych środkowych kolumn rdzenia kręgowego, przechodzą następnie przez łańcuch zwojów nerwowych, umieszczonych wzdłuż kręgosłupa, tzw. pień sympatyczny. Jedne z tych włókien kończą się w zwojach nerwowych, wówczas z komórki nerwowej danego zwoju wychodzi dalsze włókno, zmierzające do narządu zaopatrywanego. Inne włókna przechodzą przez te zwoje nie zatrzymując się w nich. Kończą się one wówczas w zwojach dalszych, znajdujących się w pobliżu organu unerwianego. Do organu dochodzi włókno wychodzące z tego zwoju.

Włókna parasympatyczne wychodzą głównie z komórek nerwowych odcinka mózgowego i krzyżowego rdzenia kręgowego. Nie przechodzą one przez łańcuch zwojów nerwowych, kończą się w zwojach znajdujących się w pobliżu unerwianego przez nie narządu lub w nim.

Wszystkie włókna nerwowe układu autonomicznego składają się więc z dwóch odcinków: przedzwojowego i zazwojowego. Przenoszenie podniet nerwowych w zwojach z jednego odcinka włókna na drugie wymaga specjalnego czynnika, którym jest acetylocholina.

Leki działające na autonomiczny układ nerwowy można więc podzielić na następujące grupy:

1. Parasympatykomimetyki.
2. Parasympatykolityki.

3. Sympatykomimetyki.
4. Sympatykolityki.
5. Hamujące zwojowo — *ganglioplegica.*

Stany psychiczne człowieka mają wyraźny wpływ na jego autonomiczny układ nerwowy. Wiadomo, że w przypadku jakiegokolwiek wzruszenia, np. radości, gniewu, strachu, następuje rozszerzenie źrenic, przyspieszenie bicia serca, bladość, przyśpieszenie oddechu itp. Stąd leki działające na autonomiczny układ nerwowy mogą również wpływać na psychikę chorego i dlatego do poprzednich grup leków należy dodać również:

6. Hamujące psychicznie — *psychoplegica.*

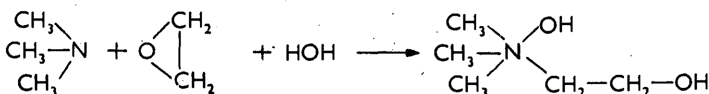
A. PARASYMPATYKOMIMETYKI

Naturalnym parasympatykomimetykiem jest acetylocholina. Podobne działanie wykazuje cały szereg syntetycznie otrzymanych związków chemicznych. Pod względem mechanizmu działania wszystkie te pochodne można podzielić na kilka grup:

1. Leki przenoszące podniety nerwowe tak, jak produkty naturalne.
2. Leki działające na nerwy parasympatyczne i w ten sposób zwiększające wydzielanie się acetylocholiny.
3. Leki hamujące czynność esterazy cholinowej.

1. LEKI O DZIAŁANIU ACETYLOCHOLINOWYM

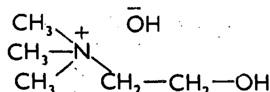
Są to leki pochodne choliny. Związek ten otrzymany został przez Würtza działaniem trójmetyloaminy na tlenek etylenu. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej:



Ciało to wykryte zostało w r. 1849 w żółci i dlatego otrzymało nazwę **cholina**.

CHOLINA — *CHOLINUM*

Wodorotlenek trójmetylohydroksyetyloamoniowy.



$C_5H_{15}NO_2$

Bezbarwna, higroskopijna, alkaliczna, syropowata ciecz, bardzo łatwo rozpuszczająca się w wodzie, alkoholu; na powietrzu łatwo utlenia się, przybiera barwę brunatną.

Cholina w postaci wolnej lub związanej jest normalnym składnikiem tkanek zwierzęcych. Występuje ona przede wszystkim w żółci, wątrobie, nadnerczu, w ścianach przewodu pokarmowego. W postaci wolnej jest ona rozpowszechniona w świecie roślinnym i zwierzęcym. Służy jako ciało wyjściowe do syntezy acetylocholiny, dostarcza grup metylowych do produktów przemiany materii.

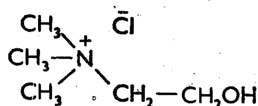
Pod względem farmakologicznym należy ona do związków bardzo słabo drażniących i porażających zakończenia nerwów cholinoenergetycznych. Działa wzmacniająco na ruchy jelit. Nazywano ją hormonem ruchu jelit. Słabo rozszerza naczynia krwionośne, a tym samym może nieznacznie obniżać ciśnienie krwi.

Właściwości parasympatykomimetyczne u choliny są słabo zaznaczone i dlatego w lecznictwie nie są wyzyskiwane. Stosuje się ją przeważnie jako środek lipotropowy w leczeniu uszkodzeń miąższu wątroby.

Cholina zastosowana miejscowo wywiera słabe działanie, powoduje miejscowe przekrwienie. Z tego względu może ona być użyta w leczeniu zaburzeń w ukrwieniu. Podaje się ją podskórnie w postaci estru kwasu stearynowego (maść Omelan lub Chomelan). Ester ten szybko przechodzi przez skórę i wywiera długotrwałe działanie, ponieważ uwolnienie choliny następuje bardzo powoli. Maść stosuje się w cienkich warstwach, możliwie bez opatrunku.

Wolnej choliny w lecznictwie na ogół nie stosuje się. Stosowane są jej sole, do których należy:

CHLOREK CHOLINY

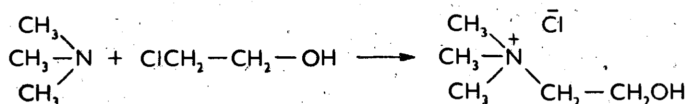




$C_5H_{14}NOCl$

Biały, krystaliczny, higroskopijny proszek, rozpuszczalny w wodzie i alkoholu. Temp. topn. 243°.

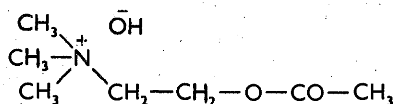
Związek ten można otrzymać, tak samo jak cholinę, z lecytyny. Syntetycznie otrzymuje się go działaniem trójmetyloaminy na etylenochlorohydrynę glikolową:

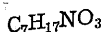


Chlorek choliny stosowano jako środek pobudzający perystaltykę jelita.

W ustroju cholina występuje często w postaci acetylocholiny, która wydziela się u zakończeń nerwów parasympatycznych na skutek ich podrażnienia.

ACETYLOCHOLINA — *ACETYLOCHOLINUM*

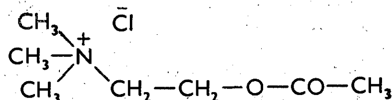


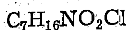


Acetylocholina jest normalnym składnikiem ustroju, powstaje ona w zakończeniach przy podrażnieniu nerwów parasympatycznych. W ustroju ulega szybko rozkładowi pod wpływem fermentu esterazy cholinowej. Lek ten nie jest używany. Stosuje się jego sole.

ACEKOLINA — *ACECOLIN*

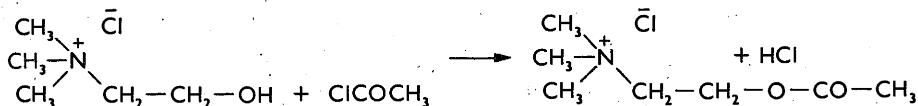
Chlorek acetylocholiny. *Acetylcholinum chloratum.*



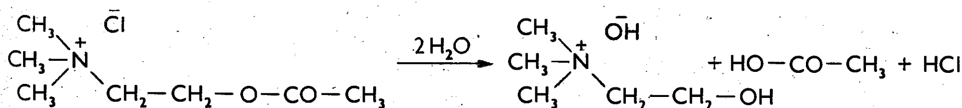


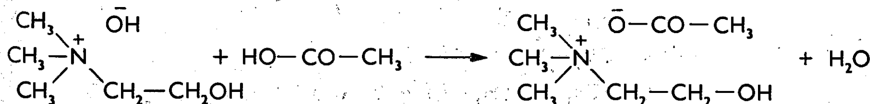
Biały krystaliczny proszek o smaku słonogorzkawym, zapachu swoistym. Silnie higroskopijny. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, chloroformie. Nie rozpuszcza się w benzenie.

Związek ten otrzymuje się z chlorku choliny działaniem bezwodnika kwasu octowego lub chlorku acetylu. Reakcję prowadzi się w temp. 100°.



Chlorek acetylocholiny w roztworach wodnych ulega szybkiej hydrolizie. Uwalnia się przy tym kwas octowy i cholina, które następnie reagują ze sobą dając octan choliny.





Powyższa hydroliza ma bardzo ważne znaczenie praktyczne, ponieważ powstała cholina jest co najmniej 1000 razy słabsza w działaniu od acetylocholiny, a octan choliny nawet 100 000 razy słabszy.

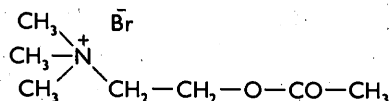
Roztwory acetylocholiny w obojętnych płynach organicznych, np. w mleczanie etylowym, są trwałe.

Acetylocholinę podaje się w postaci zastrzyków domięśniowych lub podskórnych. D o ż y l n i e p r e p a r a t u t e g o n i e n a l e ż y p o d a w a ć, ponieważ może nastąpić zatrzymanie czynności serca.

Z soli acetylocholiny w lecznictwie spotykamy:

PRAGMOLIN

Bromek acetylocholiny. Acetylocholinum bromatum.

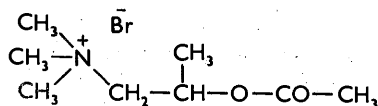


$C_7H_{16}NO_2Br$

Lek ten ma te same właściwości co chlorek i w terapii jest stosowany w tych samych przypadkach.

Acetylocholina jest związkiem nietrwałym. W ustroju ulega ona szybko hydrolizie pod wpływem fermentu esterazy cholinowej. Nietrwałość acetylocholiny ogranicza jej zastosowanie w lecznictwie. Wskutek tego wprowadzono szereg jej pochodnych o podobnym, a nawet niekiedy wzmocnionym działaniu farmakodynamicznym, nie rozpadających się tak szybko. Do takich pochodnych należą:

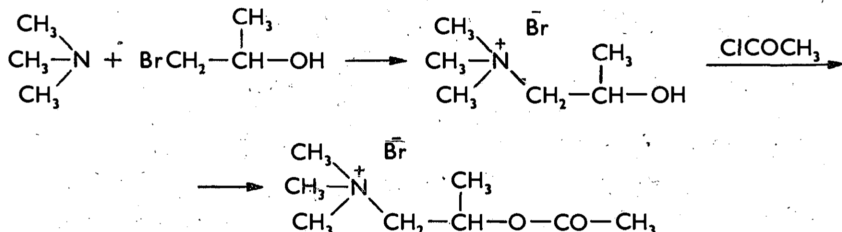
BROMEK ACETYLO-β-METYLOCHOLINY



$C_8H_{18}NO_2Br$

Biały, krystaliczny, silnie higroskopijny proszek. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Temp. topn. 147 — 149°.

Otrzymuje się go działaniem bromoizopropanolu na trójmetyloaminę, a następnie przez acetylowanie otrzymanego produktu:

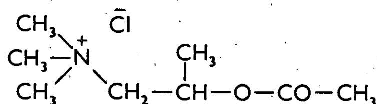


Jest to lek 200 razy silniejszy w działaniu od acetylocholiny. Może on być podawany doustnie. Wchodzi w skład preparatu **hypotan**.

Obok pochodnej bromowej w lecznictwie spotykamy również pochodną chlorową:

MECHOLYL

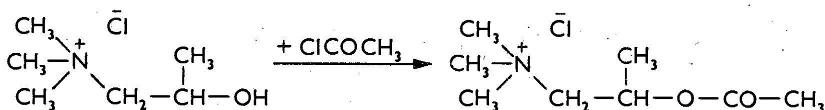
Metacholine chloride. Metacholinae chloridum. Chlorek acetylo-β-metylocholiny.



$C_8H_{18}NO_2Cl$

Bezbarwne lub białe kryształy, albo biały, krystaliczny proszek, bez zapachu lub o bardzo słabym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo łatwo w alkoholu. Silnie higroskopijny.

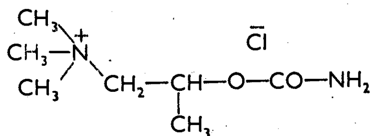
Związek ten otrzymuje się przez acetylowanie chlorku β-metylocholiny:



Podaje się metacholinę w postaci zastrzyków podskórnych w dawce 10 mg. Jeżeli pacjent wykazuje tolerancję wobec tego leku, wówczas dawkę można podnieść do 25 mg.

CHLOREK KARBAMINOILO-β-METYLOCHOLINY

Urecholin. Bethanechol. Karbaminoil O.



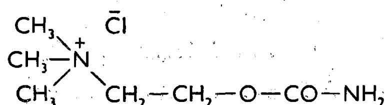
$C_7H_{17}N_2O_2Cl$

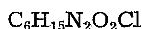
Bezbarwne lub białe kryształy albo biały krystaliczny proszek, zwykle o słabym aminowym zapachu. Trwały na powietrzu. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 10 częściach alkoholu, słabo rozpuszcza się w alkoholu absolutnym. Nie rozpuszcza się w eterze, chloroformie. Temp. topn. 217—221°.

Związek ten nie ulega łatwo działaniu esterazy cholinowej. Właściwości farmakodynamiczne ma takie same jak mecholil. Jest to mniej toksyczny lek od innych pochodnych choliny, lecz też słabszy w działaniu. Stosuje się go w chorobach przewodu pokarmowego oraz w atonii pęcherza moczowego. Podaje się go doustnie w dawce 10 mg trzy razy dziennie lub podskórnie w dawce 2,5 do 5 mg.

KARBACHOLINA — *CARBACHOLINUM*

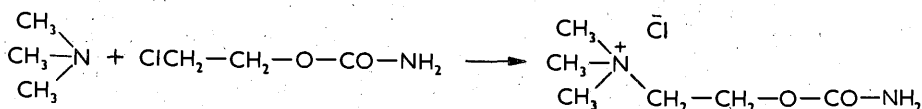
Carbacholum. Doryl. Lentyna. Chlorek karbamylocholiny. Chlorek trójmetyloaminoetylouretanu. Ester karbaminowy chlorku choliny.





Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Silnie higroskopijny. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 10 częściach alkoholu metylowego, w 50 częściach bezwodnego alkoholu etylowego. Nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Temp. topn. 207 — 211°.

Otrzymuje się go przez ogrzewanie uretanu chloroetylowego z trójmetyloaminą w ciągu kilku godzin w temp. 110—120°, pod ciśnieniem. Reakcję prowadzi się w roztworze benzenowym:

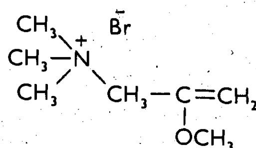


Podobnie jak pozostałe estry choliny, jest to środek pobudzający nerwy parasympatyczne. Powoduje on obniżenie czynności serca, rozszerza naczynia krwionośne i wskutek tego silnie obniża ciśnienie krwi. Podnosi czynność gruczołów ślinowych i potowych, przyspiesza perystaltykę jelita, pęcherza, macicy. Zwęża źrenicę oka. Działanie jego jest podobne do działania acetylocholiny, trwa jednak dłużej i występuje również przy podaniu doustnym.

Podaje się go doustnie w dawce 1 do 4 mg; podskórnie w dawce 0,25 do 0,5 mg.

ESMODYL

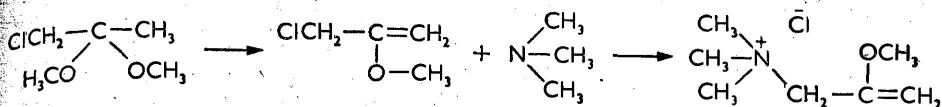
Bromek trójmetylometoksypropenyloamoniowy.





Biały krystaliczny proszek łatwo rozpuszczalny w wodzie i alkoholu. Temp. topn. 169°.

Esmodyl otrzymuje się działaniem chloroacetonodwumetyloacetalu na trójmetyloaminę. Chloroacetonodwumetyloacetal odczepia początkowo cząsteczkę alkoholu metylowego i przechodzi w 1-chloro-2-metoksypropen-2, który następnie wiąże się z trójmetyloaminą dając esmodyl:

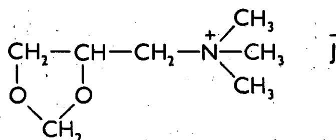


Chlorek tej pochodnej jest silnie higroskopijny, wobec czego wprowadzono jej sól bromową. Jest to parasympatykomimetyk pozbawiony działania nikotynowego. Głównym działaniem acetylocholiny jest rozszerzanie naczyń krwionośnych, a co za tym idzie i obniżenie ciśnienia krwi. Ubocznym, niepożądanym działaniem, występującym przy podawaniu acetylocholiny, może być zwiększenie wydzielania adrenaliny. Ponieważ zjawisko to po raz pierwszy zaobserwowane zostało przy nikotynie, przeto otrzymało ono nazwę działania nikotynowego.

Esmodyl stosuje się w leczeniu pooperatywnego zatrzymania moczu oraz jako lek pobudzający perystaltykę jelita w atonii jelitowej.

OXAPROPANIUM

Oxapropanium jodatum. Dilvasene. Jodometylan 1-dwumetyloamino-2,3-metylenodwuoksypropanu.





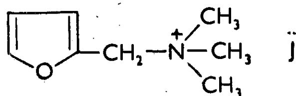
$C_6H_{13}NO_2 \cdot CH_3J$

Biały krystaliczny proszek o zapachu aminowym. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, słabo rozpuszcza się w alkoholu, dobrze w alkoholu wrzącym (około 40%). Bardzo słabo rozpuszcza się w eterze, chloroformie, benzenie. Temp. topn. 157—159°.

Parasympatykomimetyk stosowany w leczeniu pewnych zaburzeń mniejszych naczyń, w chorobie Raynauda, w leczeniu nadciśnienia. Podaje się go doustnie w dawce 0,1 do 0,3 g dziennie.

FURMETHIDE

Furtrethonium jodatum. Jodek 2-furfurylometylotrójmetyloamoniowy.





$C_8H_{14}NOJ$

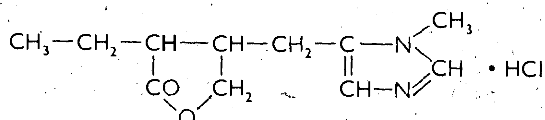
Działa jak mecholil, lecz jest od niego trwalszy. Stosuje się go w przypadku zatrzymania moczu. Podaje się w dawce 10 mg.

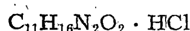
2. LEKI ZWIĘKSZAJĄCE ILOŚĆ ACETYLOCHOLINY

Leki tej grupy nie mają działania na esterazę cholinową. Ich działanie typu acetylocholinowego polega na bezpośrednim pobudzeniu nerwów cholinergetycznych, wskutek czego następuje zwiększenie wydzielania się acetylocholiny. Do tej grupy leków należą:

CHLOROWODOREK PILOKARPINY — *PILOCARPINUM HYDROCHLORICUM*

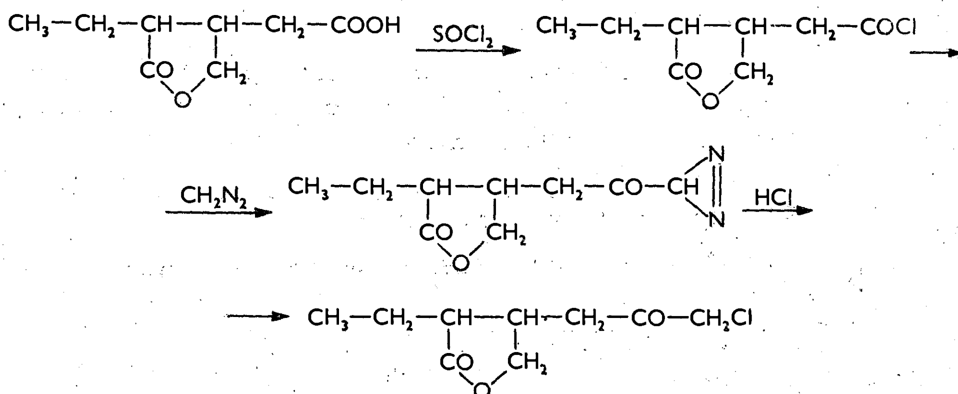
Pilocarpinae chloridum. Pilocarpini hydrochloridum. (FP III).



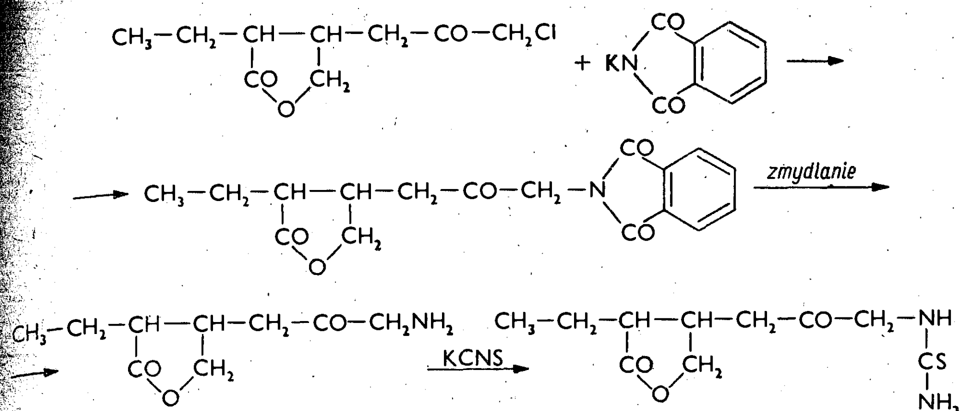

$C_{11}H_{16}N_2O_2 \cdot HCl$

Białe, bezwonne, higroskopijne kryształy o gorzkawym smaku. Bardzo łatwo rozpuszczają się w wodzie, spirytusie; trudno w eterze i chloroformie. Temp. topn. 195 — 200°. 2% roztwór pilokarpiny wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ + 90 do + 92°.

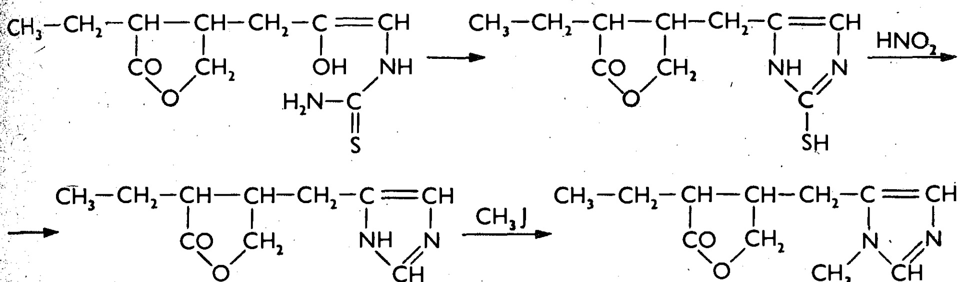
Pilokarpina jest alkaloidem otrzymanym z liści *Pilocarpus microphyllus* i pokrewnych mu gatunków. Syntezę pilokarpiny przeprowadził N. A. Preobrażenskij. Produktem wyjściowym tej syntezy jest kwas homopilopowy. Działaniem chlorku tionylu kwas ten przeprowadza się w chlorek kwasowy, który z dwuazometanem daje odpowiedni dwuazoketon, przechodzący pod działaniem kwasu solnego w keton chlorometylohomopilopilowy:



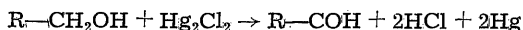
Otrzymaną pochodną przekształca się w związek ftalimidowy działaniem ftalimidu potasowego. Po zmydleniu powstały aminoketon przeprowadza się w pochodną imidazolową za pomocą rodanku potasowego:



Po wewnątrzcząsteczkowym przegrupowaniu i wydzieleniu cząsteczki wody następuje zamknięcie pierścienia, po czym po następnym przegrupowaniu tworzy się pochodna merkaptanowa. Pod działaniem kwasu azotowego następuje odczepienie grup —SH, a po zmydleniu jodkiem metylu otrzymuje się pilokarpinę:



Pilokarpina ulega łatwo rozkładowi, zwłaszcza w obecności wody. Daje wówczas kwas pilokarpowy, zawierający w swej cząsteczce ugrupowanie $—CH_2OH$, które łatwo może być utlenione do grupy aldehydowej, a następnie kwasowej. Reakcja ta jest katalizowana przez sole rtęci i dlatego do identyfikacji pilokarpiny stosuje się reakcję z kalomelem. Rozcierana z kalomelem i kilkoma kroplami alkoholu 90° daje mieszaninę zabarwioną na czerwono:

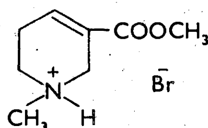


$$R—CH_2OH + Hg_2Cl_2 \rightarrow R—COH + 2HCl + 2Hg$$

Pilokarpina jest antagonistą atropiny: zwiększa wydzielanie śliny i potu, zwęża źrenice oka. Stosuje się ją w przypadku wstrzymania moczu. Działa zwężająco na źrenicę (miotyk) i obniża ciśnienie śródgałkowe. Z tego powodu jest ona stosowana w leczeniu jaskry *(glaucoma)*. Nie we wszystkich jednak przypadkach tej choroby daje wynik pozytywny.

BROMOWODOREK AREKOLINY — *ARECOLINUM HYDROBROMICUM*

Bromowodorek estru metylowego kwasu N-metylo-Δ_3-czterohydronikotynowego. *Arecolini hydrobromidum.* (FP III).

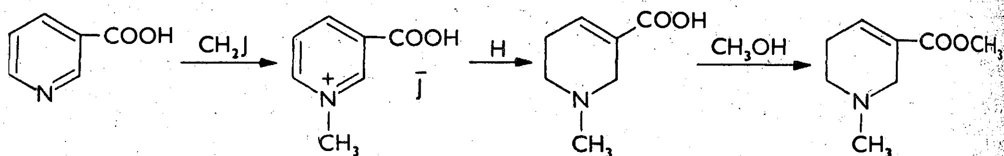




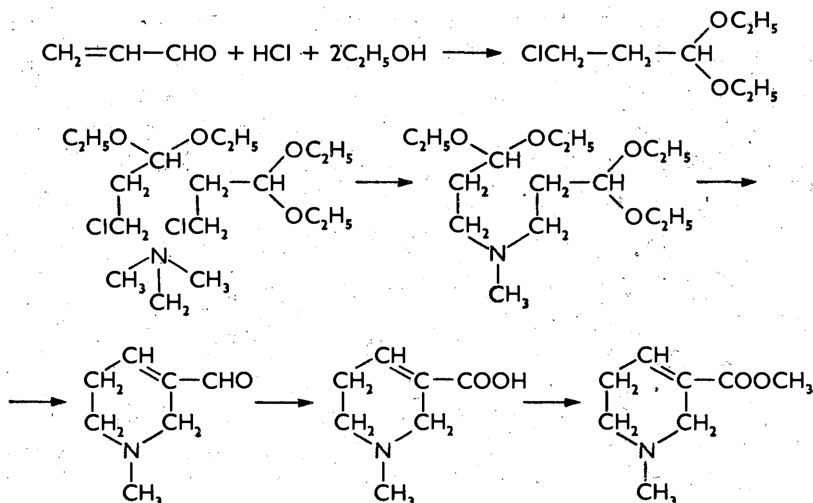
$C_8H_{13}NO_2 \cdot HBr$

Bezbarwne, bezwonne, drobne kryształy o słonawogorzkawym smaku. Rozpuszczają się w 0,5 części wody, w 10 częściach spirytusu, trudno w eterze i chloroformie. Temp. topn. 170 — 171°.

Alkaloid ten otrzymuje się z niedojrzałych nasion palmy *Areca catechu*. Można go również otrzymać syntetycznie, wychodząc z kwasu nikotynowego, na podstawie następujących reakcji: kwas nikotynowy albo jego sól potasową poddaje się działaniu jodku metylu, który przyłącza się całą cząsteczką do atomu azotu; pochodna ta, poddana redukującemu działaniu cyny i kwasu solnego, przekształca się w kwas N-metyloczterohydronikotynowy, a ten po zestryfikowaniu alkoholem metylowym daje arekolinę:



Arekolinę można również otrzymać z akroleiny. Aldehyd ten pod działaniem kwasu solnego w obecności alkoholu etylowego przekształca się w chloropropyloacetal, a ten ogrzewany w temp. 125° z metyloaminą w roztworze benzenowym daje zasadę, która pod działaniem stężonego kwasu solnego w temp. 0° zamyka pierścień i przechodzi w odpowiedni aldehyd. Utlenienie tego aldehydu i następna estryfikacja alkoholem metylowym daje arekolinę:



Arekolina wywiera działanie podobne do pilokarpiny: zwęża źrenice, jest więc miotykiem. Stosuje się ją tylko w weterynarii, między innymi jako lek przeciwrobaczy. Ma ona również właściwości przeczyszczające.

3. LEKI HAMUJĄCE CZYNNOŚĆ ESTERAZY CHOLINOWEJ

Leki tej grupy hamują czynność esterazy cholinowej, fermentu rozkładającego acetylocholinę w ustroju. Na skutek zahamowania czynności esterazy cholinowej wytworzona w ustroju acetylocholina nie ulega rozkładowi, a więc wywiera dłużej swoje działanie fizjologiczne.

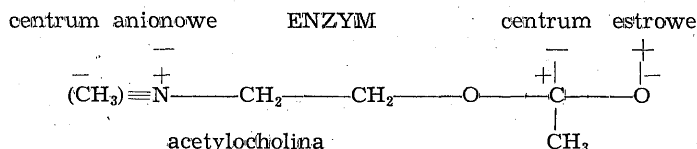
Mechanizm działania tej grupy leków można przedstawić w następujący sposób:

Cząsteczka esterazy cholinowej ma dwa centra aktywności:

1. **Anionowe,** z którym łączy się elektrostatycznie część kationowa acetylocholiny.

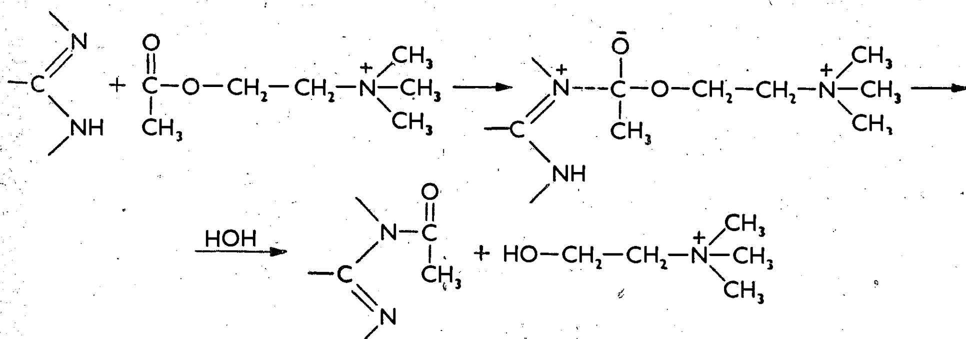
2. **Estrowe,** mające ze swej strony dwa ośrodki: dodatni i ujemny. To centrum wiąże grupę karbonilową.

Na skutek związania kationu (grupa amoniowa) z centrum anionowym, a grupy karbonilowej z centrum estrowym powstaje kompleks. Schematycznie można to przedstawić w następujący sposób:

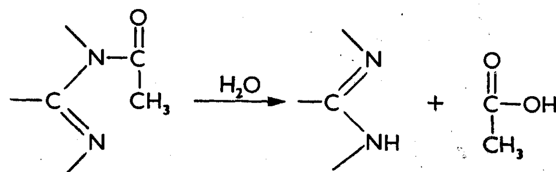


Powstały w ten sposób kompleks enzym-acetylocholina może reagować z wodą, przy czym acetylocholina ulega hydrolizie. Przebieg tej reakcji można przedstawić w następujący sposób:

W centrum estrowym esterazy cholinowej występuje ugrupowanie —N=C—NH— (z wiązaniem przy C), które wiąże atom węgla grupy karbonilowej. Powstały związek reaguje następnie z wodą i powoduje hydrolizę acetylocholiny. W reakcji tej powstaje cholina i acetylowana esteraza cholinowa:



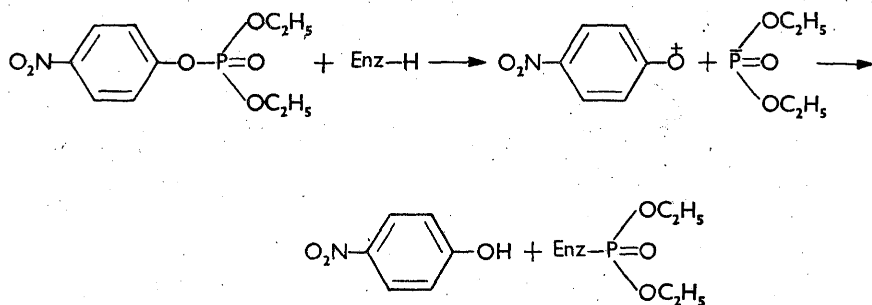
Acetylowana esteraza cholinowa następnie oddziela cząsteczkę kwasu octowego regenerując wolną esterazę cholinową:



Podobnie jak acetylocholina z centrum anionowym esterazy cholinowej, mogą się łączyć wszystkie związki, zawierające czwartorzędowy kation amoniowy. Tak samo o podobnej strukturze estrowej mogą wiązać się z centrum estrowym esterazy. W ten sposób powstaje związek nieczynny, przeszkadzający łączeniu się acetylocholiny z esterazą cholinową, tym samym wstrzymujący hydrolizę acetylocholiny.

Na tej podstawie można wytłumaczyć silniejsze działanie neostygminy od pochodnych uretanu: neostygmina, zawierająca w swojej cząsteczce azot czwartorzędowy, wiąże się silniej od uretanów, które tej grupy nie posiadają. Wiązanie to jest odwracalne.

Inaczej zachowują się fosforany alkilowe. W reakcji z esterazą cholinową uwalniają one jon fosforowy, który łączy się nieodwracalnie z centrum estrowym enzymu:



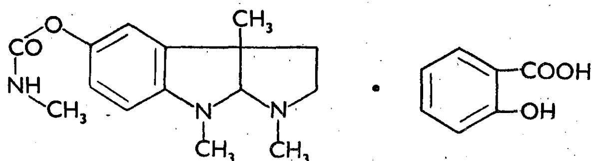
Efekt inaktywacji esterazy cholinowej jest analogiczny do działania samej acetylocholiny jedynie ze zmianą ilościową. W przypadku inaktywacji esterazy cholinowej następuje tak znaczne gromadzenie się acetylocholiny, że występujące objawy są takie, jakich nie można osiągnąć przez wprowadzenie acetylocholiny. Do objawów tych należą: zwężenie źrenic, skurcze mięśni gładkich, zwężenie oskrzeli, wzmożenie wydzielania śluzu oskrzelowego, trudności oddychania, głęboka astenia, zatrzymanie oddechu i śmierć na skutek niewydolności oddychania.

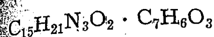
W przypadku zatrucia lekami wstrzymującymi czynność esterazy cholinowej najlepszym *antidotum* jest atropina.

Do grupy leków hamujących czynność esterazy cholinowej należą:

SALICYLAN FIZOSTYGMINY — *PHYSOSTIGMINUM SALICYLICUM*

Calabarin. *Eserinum salicylicum. Physostigminae salicylas.* (FP III).

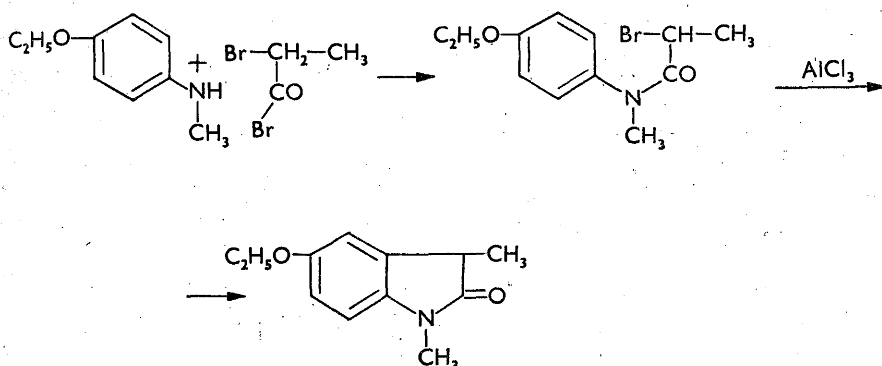




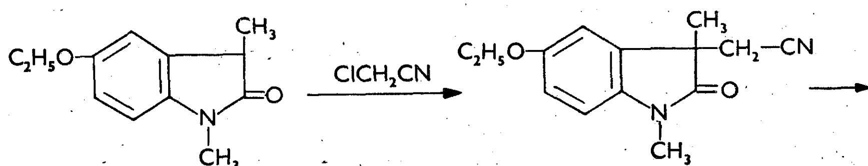
$C_{15}H_{21}N_3O_2 \cdot C_7H_6O_3$

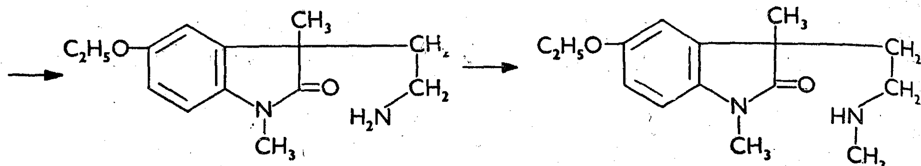
Bezbarwne lub jasnożółte błyszczące kryształy bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 85 częściach wody i w 12 częściach spirytusu. Temp. topn. 184—187°.

Fizostygminę otrzymuje się przez wyciąganie z nasion bobu kalabarskiego. Można ją otrzymać na drodze syntetycznej, mianowicie działając bromkiem α-bromopropionylu na N-metylofenetydynę. Powstały w tej reakcji produkt kondensacji pod działaniem chlorku glinowego ($AlCl_3$) przekształca się w 1,3-dwumetylo-5-hydroksyoksyindol, który alkilowany daje 1,3-dwumetylo-5-etoksyoksyindol:

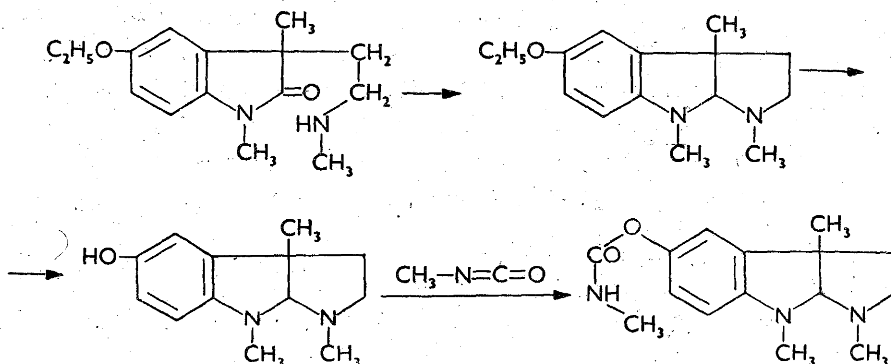


Otrzymany związek pod działaniem chloroacetonitrylu ($ClCH_2CN$) w roztworze w alkoholanie sodowym przekształca się w 1,3-dwumetylo-5-etoksyoksyindolilo-3-acetylonitryl, który poddany katalitycznemu uwodornieniu w kwasie octowym lodowatym z dodatkiem małych ilości kwasu siarkowego, daje 3-aminoetylową pochodną. Pochodna ta po przeprowadzeniu w zasadę Schiffa za pomocą benzaldehydu i ogrzana do 100° z jodkiem metylu, a następnie zhydrolizowana przechodzi w metyloaminową pochodną:





Otrzymana pochodna metyloaminowa poddana redukcji sodem i alkoholem zamyka pierścień, powstaje racemiczny e s e r e t o l. Racemat ten rozszczepia się za pomocą kwasu d-kamforowego. Lewoskrętna odmiana pod działaniem chlorku glinowego odczepia grupę eterową i przechodzi w pochodną wodorotlenową, z której działaniem izocyjanianu metylowego Polonowski i Nitzberg otrzymali fizostygminę:

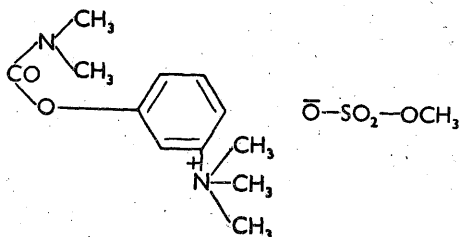


Fizostygmina łatwo ulega resorpcji z przewodu pokarmowego. Może ona być zastosowana również miejscowo. Podaje się ją przy jaskrze *(glaucoma)*, w *myasthenia gravis* w dawce 0,5 do 1 mg podskórnie lub doustnie do 2 mg.

Fizjologiczne właściwości fizostygminy zależą prawdopodobnie od obecności w jej cząsteczce grupy uretanowej, ponieważ podobne działania wykazują również syntetyczne pochodne uretanów i zasad fenolowych. Do takich pochodnych należą uretany aromatyczne, których przedstawicielami używanymi w lecznictwie są:

PROSTYGMINA — *PROSTIGMINUM*

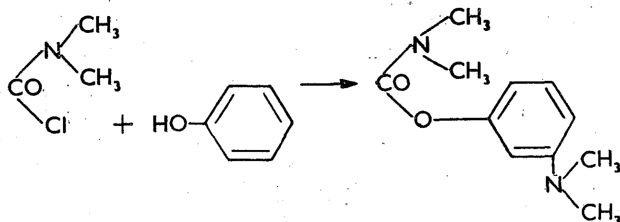
Metylosiarczan prostygminy. Metylosiarczan neostygminy. Metylosiarczan dwumetylokarbaminianu m-hydroksyfenylotrójmetyloamoniowego. *Neostigminae methylsulphas. Neostigminum methylsulfuricum. Proserinum.* (FP III).



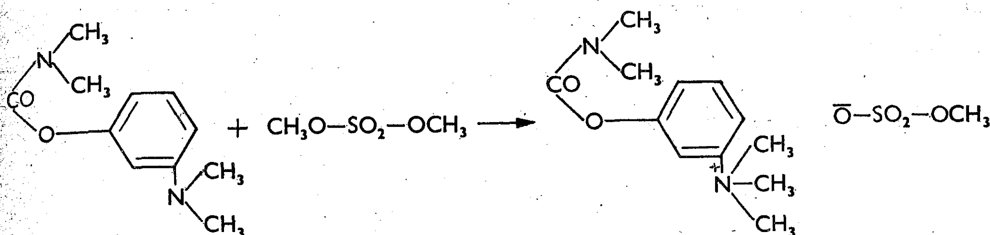
$C_{13}H_{22}N_2O_6S$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 10 częściach wody, trudniej w spirytusie, nie rozpuszcza się w eterze i benzenie. Temp. topn. 142 — 145°.

Prostygminę otrzymuje się działaniem m-dwumetyloaminofenolu w alkoholowym roztworze ługu potasowego na chlorek kwasu dwumetylokarbaminowego:



Powstały ester m-dwumetyloaminooksyfenylowy kwasu dwumetylokarbaminowego łączy się następnie z siarczanem dwumetylowym:

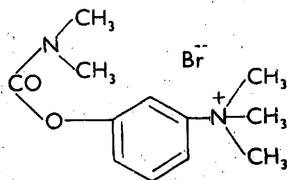


Pod względem farmakodynamicznym prostygmina działa podobnie jak fizostygmina. Równocześnie hamuje czynność esterazy cholinowej i wskutek tego przedłuża działanie acetylocholiny. Lek ten jest mniej trujący od fizostygminy. Stosuje się go jako środek pobudzający ruchy jelit. Podaje się go podskórnie lub domięśniowo w dawkach 0,5 mg co 4 do 6 godzin.

Obok metylosiarczanu prostygminy stosujemy w lecznictwie również sól bromową:

BROMEK PROSTYGMINY — *PROSTIGMINUM BROMATUM*

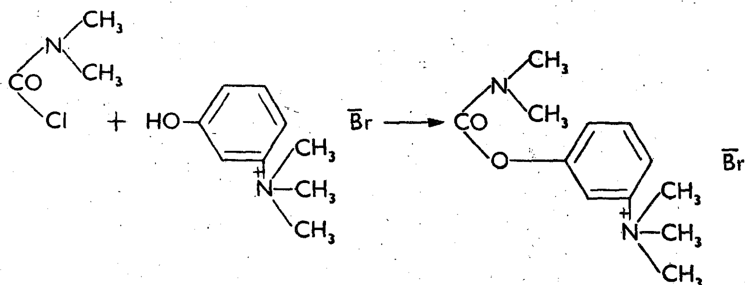
Neostigminae bromidum. Ester dwumetylokarbaminowy bromku 3-hydroksyfenylotrójmetyloamoniowego.



$C_{12}H_{19}N_2O_2Br$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 1 części wody.

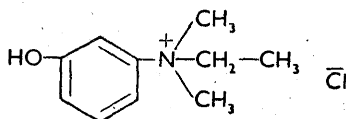
Związek ten otrzymuje się działaniem chlorku kwasu dwumetylokarbaminowego na bromek 3-hydroksyfenylotrójmetyloamoniowy:



Związek ten ma właściwości farmakodynamiczne podobne do prostygminy. Wprowadzony do lecznictwa w r. 1931, stosowany jest w leczeniu jaskry, osłabienia mięśni (*myasthenia gravis*) przy zatruciu kurarą i lekami hamującymi zwojowo.

EDROPHONIUM

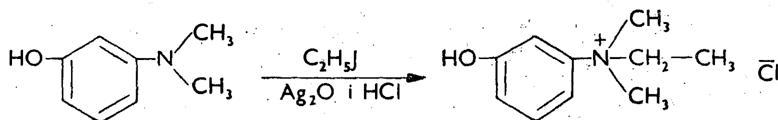
Tensilon. Chlorek 3-hydroksyfenylodwumetyloetyloamoniowy.



$C_{10}H_{16}NOCl$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo łatwo w alkoholu. 1% roztwór wodny jest kwaśny, jego pH wynosi od 4,0 do 5,0. Temp. topn. 162 — 163° (rozkład).

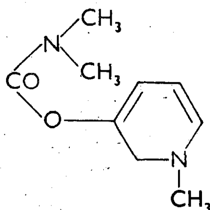
Otrzymuje się go z 3-dwumetyloaminofenolu, który działaniem jodku etylu przekształca się w odpowiedni jodek amoniowy. Otrzymana pochodna działaniem tlenku srebra przekształca się w odpowiedni wodorotlenek, a ten pod działaniem kwasu solnego w chlorek — e d r o f o n i u m.



Związek ten wprowadzono do lecznictwa w r. 1950 jako antagonistę kurary. Podaje się go w postaci zastrzyków dożylnych w dawkach 5 do 15 mg. Lek ten nie może być podawany w przypadku zatrucia związkami metoniowymi: C10, sukcynylocholiną, ponieważ wzmacnia działanie tych leków. Jest on przeciwwskazany w przypadku astmy, gdyż może spowodować zwężenie oskrzeli.

PIRYDOSTYGMINA — *PYRIDOSTIGMIN*

Mestinon. Mysuran. Bromek estru dwumetylokarbaminowego 1-metylo-3-hydroksy-pirydynowego.



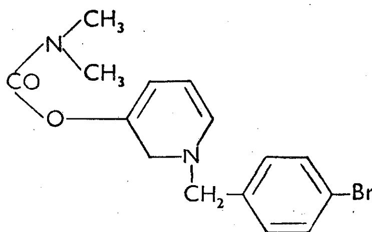
$C_9H_{13}N_2O_2Br$

Związek ten ma działanie podobne do działania prostygminy.

Mestinon stosowany jest w tych samych przypadkach co prostygmina. Szczególnie stosowany jest przy *myasthenia gravis,* ponieważ jego działanie występuje powoli i utrzymuje się długo. Podaje się go doustnie w dawce 0,06 do 0,18 g dwa do czterech razy dziennie. Podaje się go również w zastrzykach podskórnych lub domięśniowych.

BENZPIRINIO

Sigmonen. Stigmonen. 1-p-Bromobenzylo-3-(dwumetylokarbaminoilo)-pirydyna.

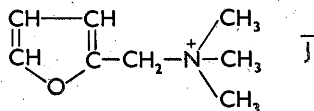


$C_{15}H_{16}N_2O_2Br$

Lek ten wykazuje podobne działanie do prostygminy. Ma również to samo zastosowanie. Podawany jest w atonii jelit i przy zatrzymaniu moczu.

FURAMON — *FURAMONUM*

Jodek furfurylotrójmetyloamoniowy.

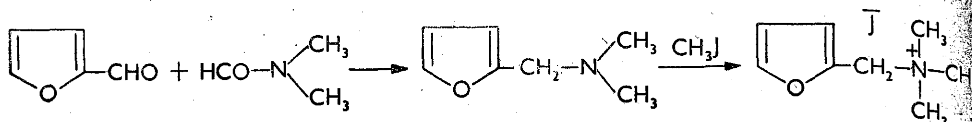


$C_8H_{14}NOJ$

Biały lub lekko żółty, higroskopijny, krystaliczny proszek o słabym swoistym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu, nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 116—120°.

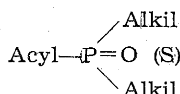
Furamon otrzymuje się z furfurolu za pomocą reakcji Leukarta: furfurol kondensowany z dwumetyloamidem formylowym oddaje cząsteczkę

CO_2 i przechodzi w furfurylodwumetyloaminę, która pod działaniem jodku metylu przechodzi w furamon:



Lek ten znalazł zastosowanie w przypadku jaskry, jednak ustępuje on w działaniu pilokarpinie. Zwykle podaje się go razem z pilokarpiną.

Właściwości hamowania czynności esterazy cholinowej występują również u niektórych estrów kwasów fosforowych. Właściwościami farmakodynamicznymi odznaczają się estry, których budowa odpowiada następującemu schematycznemu wzorowi:



To jest:

1) centralnym atomem tych związków jest pięciowartościowy fosfor,

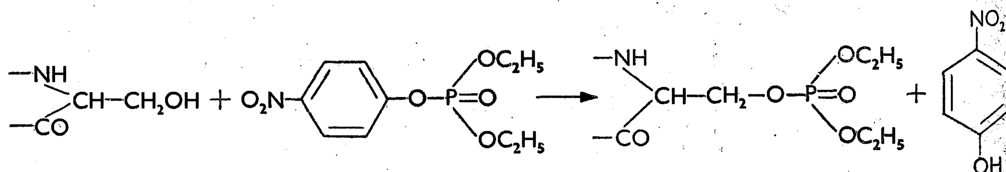
2) centralny atom fosforu połączony jest z atomem tlenu lub siarki,

3) centralny atom związany jest z dwiema obojętnymi resztami (alkilową albo alkoksylową, lub tp.),

4) piąta wartościowość fosforu wysycona jest resztą acylową, np. fluor, reszta cyjanowodorowa, reszta rodanowodorowa, reszta kwasów nieorganicznych, organicznych lub związków o charakterze kwaśnym.

Estry tego typu mają działanie farmakodynamiczne podobne do działania fizostygminy: zwężają źrenice oka, należą więc do grupy leków miotycznych i znalazły zastosowanie w okulistyce w leczeniu jaskry *(glaucoma).*

Mechanizm działania hamującego czynność esterazy cholinowej przez te aktywne związki fosforu tłumaczymy fosforylacją grupy hydroksylowej czynnego enzymu. Chemicznie przebiega to w ten sposób, że reszta acylowa odczepia się w postaci kwasu lub substancji o charakterze kwasu. Reszta kwasu fosforowego wiąże się z aktywnym centrum esterazy cholinowej poprzez grupę wodorotlenową:

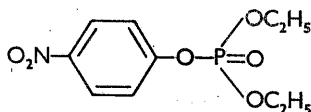


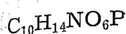
Reszta fosforylowa łączy się z enzymem nieodwracalnie i wskutek tego unieczynnia go trwale. Powoduje to wzrost wytwarzanej acetylocholiny w ustroju.

Do pochodnych kwasu fosforowego, stosowanych w lecznictwie, należą:

MINTAKOL — *MINTACOL*

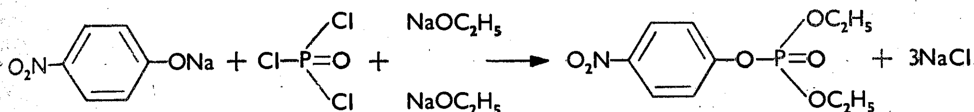
Fosfakol. Fosforan dwuetylo-p-nitrofenylowy.




$C_{10}H_{14}NO_6P$

Brunatnożółta ciecz o wysokiej temperaturze wrzenia. W wodzie i w olejach rozpuszcza się w ilości około 0,1%.

Otrzymuje się go działaniem etylanu sodowego i p-nitrofenolanu sodowego na tlenochlorek fosforu:

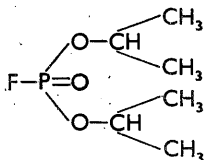


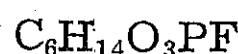
Związek ten wprowadzony do oka powoduje obniżenie ciśnienia śródgałkowego w przypadku, kiedy jest ono podniesione, jak np. w jaskrze. Podaje się go w postaci roztworów o stężeniu 1 : 5000 do 1 : 10000.

Jest to związek stosunkowo dobrze rozpuszczalny w wodzie i jest odporny na działanie czynników hydrolitycznych. Stosuje się go w okulistyce. Działa on skuteczniej i dłużej niż fizostygmina lub pilokarpina. Jest to jednak silna trucizna i stosowanie jej winno być ostrożne.

ISOFLUORPHATE

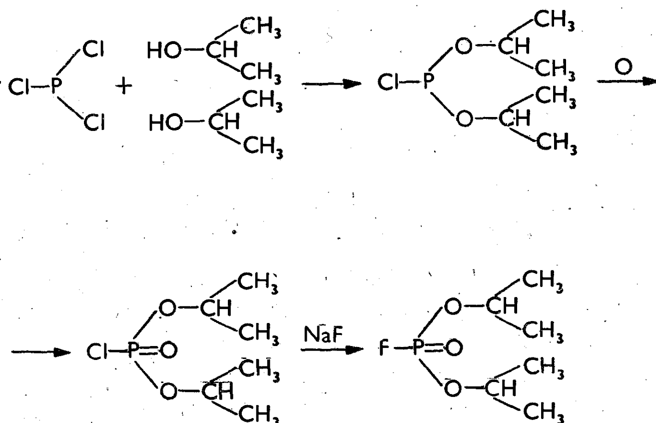
Dyflos. Floropryl. DPF. Fluorofosforan dwuizopropylowy.
Di-isopropyl-fluorophosphat.




$C_6H_{14}O_3PF$

Bezbarwna ciecz, nietrwała w wodnym roztworze. Słabo rozpuszcza się w wodzie. Rozpuszcza się w oleju; w postaci roztworu olejowego jest stosowana w okulistyce.

Otrzymuje się go z alkoholu izopropylowego, który pod działaniem trójchlorku fosforu, a następnie utlenieniu przekształca się w chloropochodną kwasu fosforowego. Pochodna ta zadana fluorkiem sodowym przechodzi w isofluorphate:



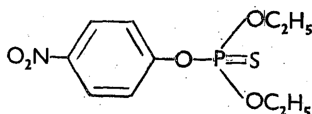
Jest to środek amydriatyczny. Usuwa on działanie atropiny już po upływie 1 godziny, podczas gdy bez tego środka działanie atropiny utrzymuje się w ciągu 14 dni. Isofluorphate stosowany bywa w leczeniu jaskry. Podaje się go jedynie do oka. Stosuje się 0,1% roztwór w oleju roślinnym.

4. ŚRODKI OWADOBÓJCZE

Cholinergiczne działanie estrów kwasu fosforowego i tiofosforowego polega na hamowaniu czynności esterazy cholinowej. To działanie na enzymy powoduje też działanie owadobójcze. Z tego względu związki tego typu znalazły zastosowanie w rolnictwie do zwalczania szkodników roślin. Środki owadobójcze mają również znaczenie w lecznictwie, ponieważ niszczą owady roznoszące choroby. Do tego szeregu pochodnych, stosowanych w lecznictwie, należą:

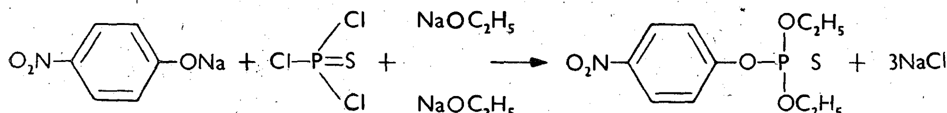
PARATION

Tiofos. Thiophos. Tiofosforan dwuetylo-p-nitrofenylowy.



$C_{10}H_{14}NO_5PS$

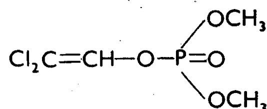
Otrzymuje się go w podobny sposób jak mintakol. W tym przypadku wychodzi się z chlorku tiofosforylu, na który działa się etylanem sodowym i p-nitrofenolanem sodowym:

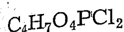


Jest to silny środek owadobójczy. Jego działanie, zależnie od owadów, przeciwko którym zostanie zastosowany, jest o 5 do 25 razy silniejsze od działania DDT.

DDVP

Dimethyl-Dichlorvinyl-Phosphat. Fosforan dwuchlorowinylodwumetylowy.



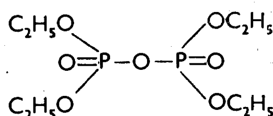


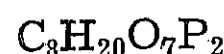
$C_4H_7O_4PCl_2$

Silny środek owadobójczy, działający wszędzie tam, gdzie owady nabrały oporności w stosunku do DDT. Przyjmuje się, że 8 g DDVP wystarcza do wytępienia owadów na takiej przestrzeni, na jakiej wymagane jest 10 kg DDT. Jest on mniej toksyczny dla zwierząt domowych i dla człowieka niż DDT.

TEPP

Tetra-aethyl-pyro-phosphat. Czteroetylopirofosforan. Ester czteroetylowy kwasu pirofosforowego.



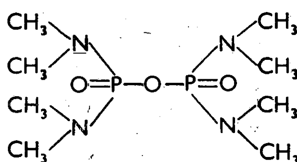


$C_8H_{20}O_7P_2$

Związek o działaniu hamującym esterazę cholinową 20 razy większym aniżeli prostygmina, 4000 razy silniejszym od tensilonu. Stosuje się go przede wszystkim w rolnictwie jako środek owadobójczy.

PESTOX VIII

Ośmiometyloczteroamid kwasu pirofosforowego.





$C_8H_{24}N_4O_3P_2$

Związek ten przenika podczas wzrostu rośliny do korzeni, liści lub łodyg i pozostaje tam w postaci niezmienionej w ciągu 3 do 4 tygodni. Działania toksycznego na samą roślinę związek ten nie wykazuje.

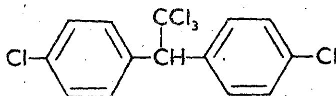
Związki owadobójcze spotykamy również wśród organicznych pochodnych chloru. Znaczenie tych związków dla lecznictwa polega na tym, że

niszczą one owady przenoszące choroby, jak pchły, wszy, komary, muchy i inne, i w ten sposób zapobiegają powstaniu zarazy.

Do związków owadobójczych tego typu należą:

CHLOROFENOTOKS — *CHLORPHENOTOXUM*

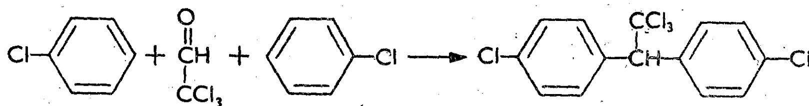
Azotoks. Chlorophenothane. Dicophan. Gesarol. DDT. 2,2-p,p-dwuchlorodwufenylo--1,1,1-trójchloroetan. (FP III).



$C_{14}H_9Cl_5$

Biały, o odcieniu żółtawym lub szarym, krystaliczny proszek. Nie rozpuszcza się w wodzie. Rozpuszcza się w większości rozpuszczalników organicznych i w tłuszczach.

Związek ten został otrzymany w r. 1874 przez Zeidlera; właściwości owadobójcze zostały wykryte przez Müllera w r. 1939. Otrzymuje się go przez kondensację chloralu z chlorobenzenem w obecności stężonego kwasu siarkowego:



Dla uniknięcia dużego zużycia stężonego kwasu siarkowego, można chloral uprzednio estryfikować kwasem chlorosulfonowym i następnie kondensować z chlorobenzenem.

Chlorofenotoks jest silnym środkiem owadobójczym. Jego działanie polega na tym, że dzięki rozpuszczalności w lipoidach przedostaje się przez pokrywy do układu nerwowego owadów i wywołuje kloniczne skurcze. W małych dawkach chlorofenotoks jest dla człowieka i ssaków nieszkodliwy.

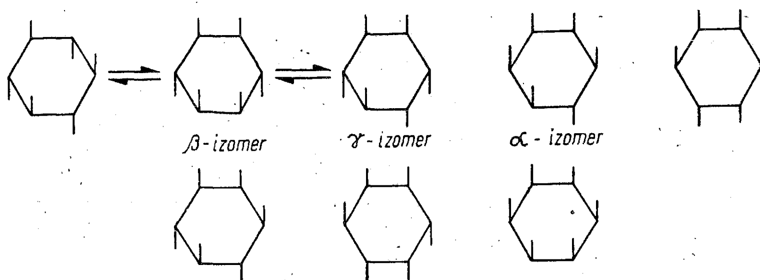
GAMEKSAN

Gammexane. Hexa. HCC. 666. Sześciochlorocykloheksan. Lindane. *Gamma Benzene Hexachloride.*

Związek znany już od r. 1824, jego właściwości owadobójcze dokładnie poznane zostały dopiero w r. 1941—1942. Otrzymuje się go przez wprowadzenie chloru do mieszaniny benzenu i wody przy naświetlaniu.

Gameksan teoretycznie może występować w 8 postaciach steroizomerycznych, z których najbardziej czynna jest postać gamma. Postać ta w stanie czystym nie ma ani zapachu, ani smaku, podczas gdy produkty techniczne

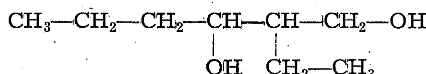
mają zapach pleśni. Przy chlorowaniu benzenu powstaje tylko około 20% pochodnej gamma. Oddziela się ją na drodze frakcjonowanej krystalizacji:



Do środków odstraszających owady — Repellenty — należą:

ETHOHEXADIOL

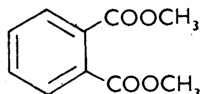
2-Etyloheksan-1,3-diol.



$C_8H_{18}O_2$

Bezbarwna, klarowna, oleista ciecz bez zapachu lub o słabym zapachu. Rozpuszcza się w około 50 ml wody, miesza się z alkoholem, chloroformem i z eterem.

FTALAN DWUMETYLOWY

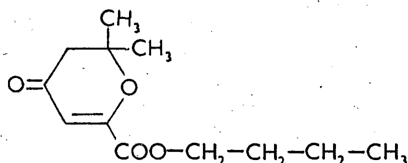


$C_{10}H_{10}O_4$

Bezbarwna, klarowana, oleista ciecz o słabym aromatycznym zapachu. Na świetle ulega powoli zmianom. Nie rozpuszcza się w wodzie; miesza się z alkoholem, eterem i chloroformem.

BUTOPYRONOXYL

n-Butylo-3,4-dwuhydro-2,2-dwumetylo-4-okso-1,2H-pirano-6-karboksylan. Ester n-butylowy kwasu 3,4-dwuhydro-2,2-dwumetylo-4-okso-1,2H-pirano-6-karboksylowego.



$C_{12}H_{18}O_4$

Żółta lub czerwonobrunatna ciecz o charakterystycznym aromatycznym zapachu. Na świetle ulega powolnemu rozkładowi. W wodzie nie rozpuszcza się; miesza się z alkoholem, chloroformem, eterem.

B. PARASYMPATYKOLITYKI

Podrażnienie nerwów parasympatycznych powoduje wydzielanie się acetylocholiny, substancji umożliwiającej przenoszenie podniet. Substancje hamujące efekt działania acetylocholiny nazywamy antycholinergicznymi. Ponieważ acetylocholina wydzielać się może w trzech odcinkach włókien nerwowych:

1. u zakończeń nerwów parasympatycznych,
2. w zwojach układu sympatycznego i parasympatycznego u zakończeń odcinków włókien przedzwojowych,
3. u zakończeń nerwów ruchu,

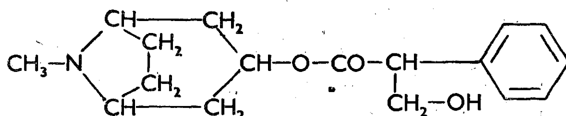
przeto, zależnie od miejsca zadziałania, leki hamujące działanie acetylocholiny dzielimy na:

1. hamujące przenoszenie podniet z włókna zazwojowego na narząd unerwiony — są to parasympatykolityki,
2. hamujące przenoszenie podniet w zwojach z włókna przedzwojowego na włókno zazwojowe — są to leki hamujące zwojowo — *ganglioplegica*,
3. hamujące przenoszenie podniet w płytkach końcowych nerwów ruchu — są to leki kuraryzujące.

Parasympatykolityki są więc lekami hamującymi przenoszenie podniety z włókna zazwojowego na organ unerwiany. Do leków tych należą:

ATROPINA — *ATROPINUM*

Tropylotropeina.



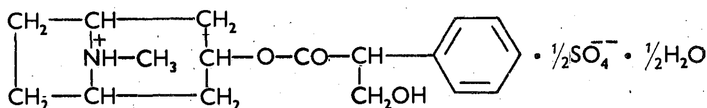
Bezbarwne kryształy lub krystaliczny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w 400 częściach wody, w 3 częściach spirytusu 95°, w chloroformie, w 60 częściach eteru. Temp. topn. 114—116°. Optycznie nieczynne.

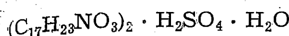
Atropina wyodrębniona została z korzeni pokrzyku w r. 1831 przez Meina oraz niezależnie od niego przez Geigera i Hessego. W korzeniu belladony obok atropiny występuje jej optycznie czynny izomer — hioscyjamina $[\alpha]_D^{20}$ —20,75°. Ciało stałe o temp. topn. 108,5°.

Atropina w lecznictwie stosowana jest w postaci soli, do których należy:

SIARCZAN ATROPINY — *ATROPINUM SULFURICUM*

Atropini sulfas. (FP III).





$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$

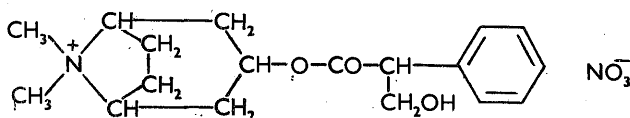
Biały, bezwonny, krystaliczny proszek o nieprzyjemnym, gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 4 częściach spirytusu, w 3 częściach gliceryny. Bardzo trudno rozpuszcza się w chloroformie i eterze.

Atropinę stosuje się w oftalmologii jako środek rozszerzający źrenicę *(mydriaticum)*, poza tym do zmniejszenia wydzielania dróg oddechowych. Podaje się ją w dawkach 0,2 do 1 mg.

Do dalszych pochodnych tropinowych należą:

METYLOAZOTAN ATROPINY — *ATROPINUM METHONITRICUM*

Eumydrin.





$C_{18}H_{26}N_2O_6$

Bezbarwne kryształy bez zapachu. Rozpuszcza się w mniej niż 1 części wody, w 13 częściach alkoholu 95°; nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

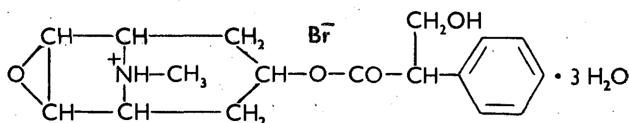
SKOPOLAMINA — *SCOPOLAMINUM*

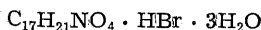
Hyoscinum.

Występuje między innymi w *Datura metel.* W lecznictwie stosujemy ją w postaci soli, do których należą:

BROMOWODOREK SKOPOLAMINY — *SCOPOLAMINUM HYDROBROMICUM*

Scopolamini hydrobromidum. Bromowodorek hioscyny. *Hyoscinum hydrobromicum.* (FP III).





$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HBr \cdot 3H_2O$

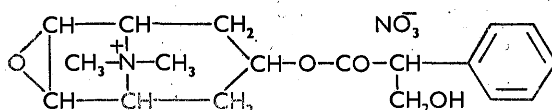
Bezbarwne, bezwonne, przezroczyste, zazwyczaj dość duże kryształy lub biały krystaliczny proszek. Rozpuszcza się w 4 częściach wody, w 20 częściach spirytusu. Trudno rozpuszcza się w chloroformie i w eterze. Temp. topn. 191—194°. $[\alpha]_D^{20}$ od —24 do —26°.

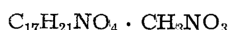
Stosuje się ją jako środek uspokajający w psychiatrii i chirurgii. Wywiera ona działanie mydriatyczne silniejsze od atropiny, lecz o krótszym czasie trwania.

Podaje się ją drogą zastrzyków podskórnych w dawkach 0,3 do 0,6 mg.

AZOTAN METYLOSKOPOLAMINY

Mesconit. Pamin. Skopyl.





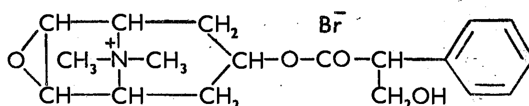
$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot CH_3NO_3$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Rozpuszcza się łatwo w wodzie i alkoholu. 0,05% wodny roztwór jest kwaśny, jego pH wynosi 5,0 do 5,4.

Przekształcenie trójwartościowego azotu w części tropinowej w azot pięciowartościowy metylowany powoduje wzrost działania antycholinergicznego. Stosuje się go jako środek hamujący wydzielanie śliny. Ma on również właściwości przeciwskurczowe. Podaje się go w postaci czopków w dawce 0,3 mg lub na drodze zastrzyków dożylnych i domięśniowych w dawce 0,2 do 0,3 mg.

BROMEK METYLOSKOPOLAMINY

Lescopin bromid. Pamin bromid. *Methscopolamine bromide.*





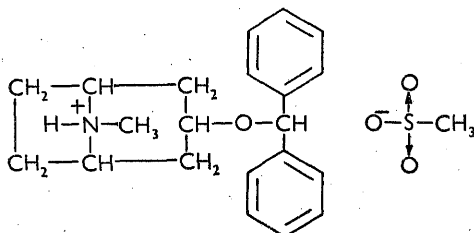
$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot CH_3Br$

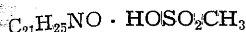
Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie słabo w alkoholu. 1% wodny roztwór jest prawie obojętny (pH 7,2 do 7,8).

Stosuje się go w tych samych przypadkach jak azotan. Podaje się doustnie w dawce 2,5 do 5 mg dziennie, na pół godziny przed posiłkiem, lub przed snem. Podaje się go również pozajelitowo (podskórnie lub domięśniowo) w dawce 0,25 do 1 mg.

METANOSULFONIAN BENZTROPINY

Metanosulfonian 3-dwufenylometoksytropanu. Cogentin.




$C_{21}H_{25}NO \cdot HOSO_2CH_3$

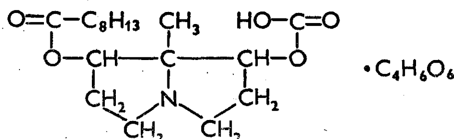
Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo łatwo w alkoholu.

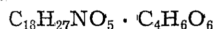
Parasympatykolityk łączy właściwości atropiny. Stosuje się go w leczeniu wszystkich postaci *paralysis agitans.* Ma w przybliżeniu stopień działania atropiny, lecz trwa dłużej. Nie ma działania pobudzającego centralnie.

Podaje się go doustnie w dawkach 1 do 2 mg dziennie.

Do alkaloidów o działaniu parasympatykolitycznym należy również alkaloid wyodrębniony przez Oriechowa i Konowałową z *Senetio platyphylus:*

PLATYFILINA — *PLATYPHYLLINUM*




$C_{18}H_{27}NO_5 \cdot C_4H_6O_6$

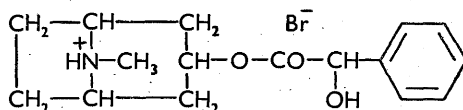
Biały krystaliczny proszek. Rozpuszcza się w 10 częściach wody zimnej, w 5 częściach wody gorącej. Trudno rozpuszcza się w spirytusie na zimno, w spirytusie gorącym rozpuszcza się w stosunku 1 : 42. Prawie nie rozpuszcza się w chloroformie i eterze. Temp. topn. 190—199° $[\alpha]_D^{20}$ od —38 do —40° (2,5% roztwór preparatu).

Pod względem farmakodynamicznym platyfilina ma działanie podobne do atropiny, ale około 15—20 razy słabsze i o krótszym okresie działania. Wprowadzona do oka powoduje rozszerzenie się źrenicy przy umiarkowanym podwyższeniu ciśnienia śródocznego.

Obok alkaloidów tropinowych i platyfiliny, do leków parasympatykolitycznych zaliczamy również pewne pochodne syntetyczne. Do nich należą:

BROMOWODOREK HOMATROPINY — *HOMATROPINUM HYDROBROMICUM*

Homatropini hydrobromidum. Bromowodorek estru tropinowego kwasu migdałowego. Bromowodorek mandelilotropiny. (FP III).



$C_{16}H_{21}NO_3 \cdot HBr$

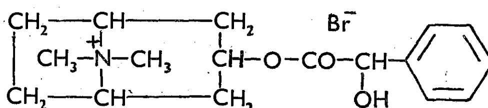
Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkawym smaku. Rozpuszcza się w 6,5 częściach wody, w 20 częściach spirytusu, w 35 częściach spirytusu 95°, w 500 częściach chloroformu. Bardzo trudno w eterze. Temp. topn. 212—217° (częściowy rozkład).

Preparat ten otrzymuje się działaniem kwasu migdałowego na tropinę w środowisku rozcieńczonego kwasu solnego.

Jest to środek mniej czynny i mniej toksyczny od atropiny. Stosuje się go jako namiastkę atropiny. Homatropina stosowana bywa jako mydriatyk do celów diagnostycznych. Podaje się ją w dawce 0,001 jednorazowo i 0,003 g dziennie.

METYLOBROMEK HOMATROPINY

Homatropine methylbromide.

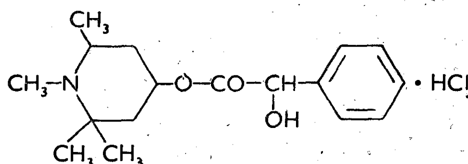


$C_{17}H_{24}NO_3Br$

Biały proszek bez zapachu. Na powietrzu powoli ciemnieje. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu. Prawie nie rozpuszcza się w eterze i w acetonie, lecz łatwo rozpuszcza się w acetonie zawierającym około 20% wody. Temperatura topnienia 190° do 198°. Podaje się go w dawce 10 mg cztery razy dziennie.

CHLOROWODOREK EUKATROPINY

Euftalmina. Euphthalmin. Eucatropine hydrochloride. Chlorowodorek 4-mandeliloksy-1,2,2,6-czterometylopiperydyny.



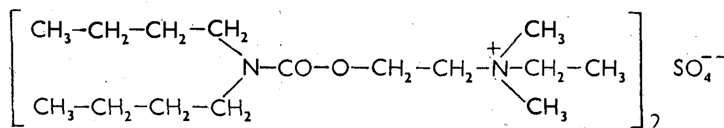
$C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek dobrze rozpuszczalny w wodzie. Temp. topn. 183 do 186°.

Eukatropina stosowana jest jako mydriatyk w roztworze 5 do 10%. Efekt mydriatyczny utrzymuje się około 12 godzin.

SIARCZAN DIBUTOLINY

Dibuline sulfate. Dibutolinum sulfate. Siarczan bis-dwubutylokarbaminianu (2-hydroksyetylo)-dwumetyloetyloamoniowego.



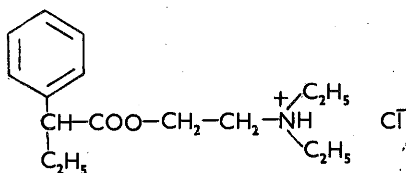

$2C_{15}H_{33}N_2O_2 \cdot SO_4$

Związek ten wywiera działanie typu atropiny, lecz siła działania jest nieco mniejsza, zaś czas trwania krótszy. Działanie mydriatyczne takie samo jak u homatropiny, lecz trwające krócej.

Podaje się go tylko drogą zastrzyków podskórnych lub domięśniowych w dawce zazwyczaj 25 mg trzy lub cztery razy dziennie.

PHENETYLAMIN

Hicoseen. Phenetin. Chlorowodorek estru 2-dwuetyloaminoetylowego kwasu fenyloetylooctowego.

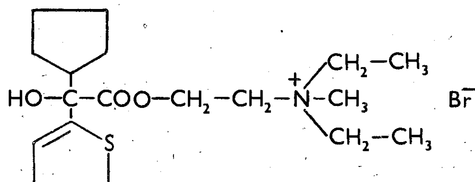


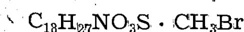

$C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

Związek antycholinergiczny o małej toksyczności. Stosowany bywa przy kaszlu różnego pochodzenia.

PENTHIENATE BROMIDE

Monodral. Bromometylek 2-dwuetyloaminoetylo-α-cyklopentylo-2-tiofenoglikolanu. Bromoetylek estru β-dwuetyloaminoetylowego kwasu cyklopentylo-2-tienyloglikolowego.



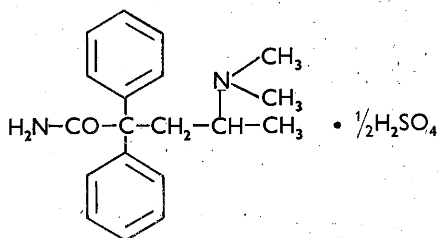

$C_{18}H_{27}NO_3S \cdot CH_3Br$

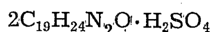
Biały krystaliczny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie.

Hamuje wydzielanie żołądka, stosowany bywa w leczeniu wrzodu żołądka i dwunastnicy. Podaje się go doustnie w dawce zazwyczaj 5 do 10 mg cztery razy dziennie.

AMINOPENTAMIDE

Centrin. Valerylamid. Siarczan 4-dwumetyloamino-2,2-dwufenylowaleramidu. Siarczan amidu-4-dwumetyloamino-2,2-dwufenylowalerianowego.

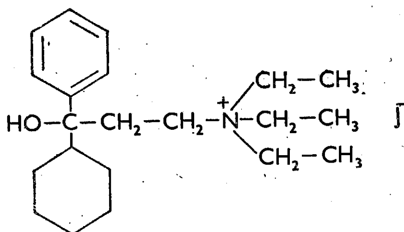



$2C_{19}H_{24}N_2O \cdot H_2SO_4$

Związek o działaniu atropinowym, hamuje uwalnianie się acetylocholiny i w ten sposób zmniejsza perystaltykę. Podaje się go doustnie w dawce 0,5 mg trzy lub cztery razy dziennie w leczeniu wrzodów żołądka.

TRIDIHEXETHYL

Pathilon. Etylojodek 3-dwuetyloamino-1-fenylo-1-cykloheksylo-1-propanolu.



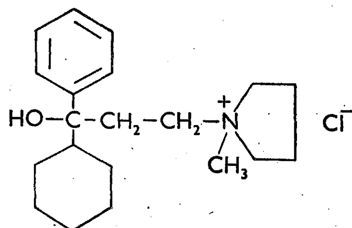

$C_{19}H_{31}NO \cdot C_2H_5J$

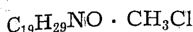
Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu. 1% wodny roztwór jest prawie obojętny (pH 5,0 do 7,0).

Stosowany bywa w leczeniu wrzodów żołądka i skurczów żołądkowo-jelitowych. Podaje się go doustnie w dawce 25 do 50 mg trzy lub cztery razy dziennie. Podaje się go również w postaci zastrzyków podskórnych, domięśniowych lub dożylnych.

TRICYCLAMOL

Elorine. Tricoloid. Metylochlorek 1-cykloheksylo-1-fenylo-3-pirolidyno-1-propanolu.



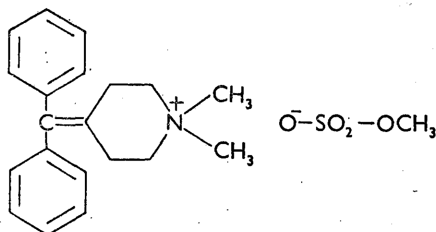

$C_{19}H_{29}NO \cdot CH_3Cl$

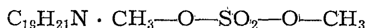
Biały krystaliczny proszek o słabym, charakterystycznym zapachu, i smaku nadzwyczaj gorzkim. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu.

Lek o słabszych właściwościach antycholinergicznych niż atropina, obniża w słabym tylko stopniu czynność wydzielniczą gruczołów. Działa dobrze na przewód pokarmowy. Stosuje się go w leczeniu wrzodów żołądka. Podaje się go doustnie w dawce 50 mg.

DIPHEMANIL

Metylosiarczan difemanilu. Metylosiarczan prantalu. Metylosiarczan 4-dwufenylometyleno-1,1-dwumetylopiperydyny.




$C_{19}H_{21}N \cdot CH_3—O—SO_2—O—CH_3$

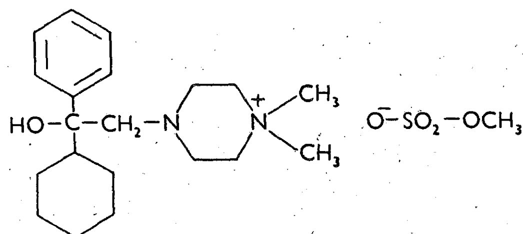
Biały lub prawie biały krystaliczny proszek o charakterystycznym słabym zapachu, o smaku gorzkim. Trudno rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 1% wodny roztwór ma odczyn kwaśny (pH 4,0 do 6,0). Jest on higroskopijny, trwały na działanie światła i ciepła.

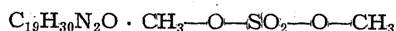
Czwartorzędowy związek amoniowy o działaniu antycholinergicznym. Blokuje on przenoszenie impulsów przez zwoje parasympatyczne. Działanie to jest selektywne; podany w dawkach terapeutycznych nie działa na zwoje sympatyczne. Hamuje on również wydzielanie i ruch żołądka. Stosuje się go jako lek pomocniczy w leczeniu nadkwasoty i wrzodu żołądka. Podaje się go pomiędzy posiłkami, ponieważ pokarm hamuje jego resorpcję z przewodu pokarmowego. Czynność tego leku hamują również środki przeciwkaszlowe.

Działanie uboczne podobne jest do atropiny. Związku tego nie powinno się podawać chorym na jaskrę. Stosuje się go doustnie, podskórnie lub domięśniowo. Podaje się zazwyczaj w dawce 100 mg co cztery lub sześć godzin.

HEXOCYCLIUM

Methylsulfate Hexocyclium. Tral. Metylosiarczan 1-fenylo-1-cykloheksylo-2-(N'-dwumetylopiperazyno)-etanolu.





$C_{19}H_{30}N_2O \cdot CH_3—O—SO_2—O—CH_3$

Związek ten stosowany jest w leczeniu wrzodu żołądka. Podaje się go doustnie w dawce do 100 mg dziennie.

C. LEKI PRZECIWSKURCZOWE

Skurcz mięśni gładkich jest zjawiskiem często spotykanym. Wywołują go różne czynniki, do których należą między innymi substancje wytwarzane przez sam ustrój. Do takich substancji należą acetylocholina i histamina, działające na strukturę komórki. W przypadku acetylocholiny mówi się o działaniu neurotropowym. Istnieją inne substancje, które, jak na przykład chlorek barowy, działają bezpośrednio na komórki mięśni gładkich. Ten typ działania zalicza się do miotropowego albo muskulotropowego.

Skurcz mięśni gładkich jest przyczyną wielu stanów chorobowych, jak np.: kolki dróg moczowych i żółciowych, spastycznego zaparcia stolca, skurczu macicy, miejscowego skurczu naczyń krwionośnych.

Leczenie tych stanów sprowadza się często do zwolnienia tonicznie skurczonych mięśni, co ogólnie nazywa się spazmolizą, a środki, za pomocą których osiąga się ten efekt — środkami przeciwskurczowymi lub spazmolitykami.

Do zwalczania stanów skurczowych od dawna stosuje się takie substancje, jak alkaloidy tropinowe, pochodne papaweryny, kwasu walerianowego, kwasu barbiturowego i wiele innych o różnej budowie chemicznej. Nie wszystkie te leki można zaliczyć do przeciwskurczowych. Pod względem działania farmakodynamicznego należą one do grup:

1) parasympatykolitów, np. alkaloidy tropinowe;
2) sympatykomimetyków, np. adrenalina;
3) sympatykolityków, np. alkaloidy sporyszu;
4) środków przeciwhistaminowych, np. antystyna.

Leki te zwalniają wprawdzie skurcze, lecz nie należą do grupy leków przeciwskurczowych, działanie przeciwskurczowe nie jest ich główną ce-

chą. Spazmolitykami właściwymi nazywamy takie leki, których zasadniczym działaniem jest zwalczanie stanu skurczowego. Stanowią one osobną grupę leków przeciwskurczowych.

Leki znoszące skurcz mięśni gładkich znane były i stosowane od dawna, jednak rozwój tej grupy leków datuje się dopiero od r. 1933, tzn. od wykrycia właściwości spazmolitycznych syntropanu.

Mechanizm powstawania skurczów jest dwojaki: neurotropowy i muskulotropowy. Tak samo zwalczanie skurczów może się odbywać dwiema drogami:

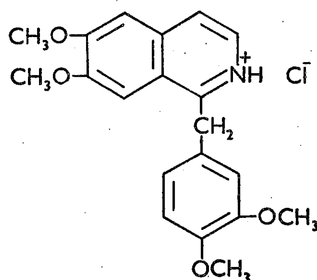
1) neurotropowo — za pomocą środków działających na autonomiczny układ nerwowy, unerwiający mięśnie gładkie; prototypem tej grupy jest atropina;

2) muskulotropowo — za pomocą środków działających bezpośrednio na spastycznie skurczone mięśnie gładkie, lub ściślej, na ich komórki.

Typowym przedstawicielem tej grupy jest papaweryna, występująca w lecznictwie w postaci soli kwasu solnego jako:

CHLOROWODOREK PAPAWERYNY — *PAPAVERINUM HYDROCHLORICUM*

Papaverinae hydrochloridum. Papaverini hydrochloridum. (FP III).

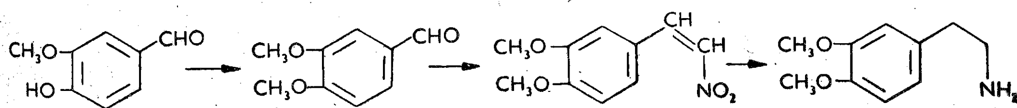




$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

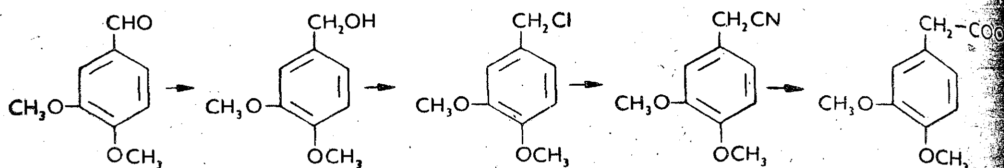
Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 40 częściach wody, trudno w spirytusie i eterze, łatwiej w chloroformie.

Jest to alkaloid makowca, pochodny izochinoliny, otrzymany w r. 1848 przez Mercka. Syntetycznie otrzymuje się go metodą Mercka z waniliny działaniem siarczanu dwumetylowego. W tych warunkach powstaje najpierw aldehyd weratrowy, a następnie otrzymany produkt, kondensowany z nitrometanem daje 3,4-dwumetoksy-γ-nitrostyren. Redukcja otrzymanej pochodnej prowadzi do homoweratryloaminy:

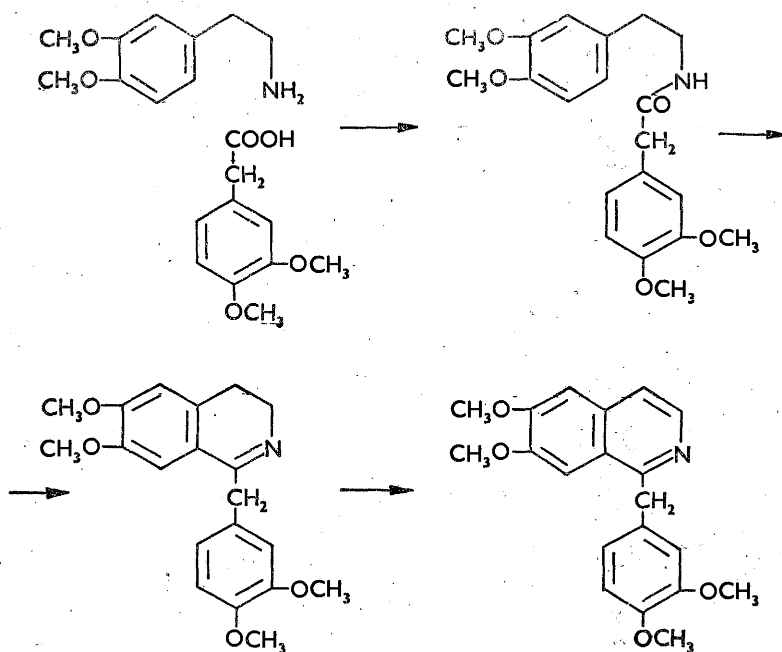


W ten sposób otrzymuje się pierwszy produkt wyjściowy w syntezie papaweryny.

Drugi produkt otrzymuje się z aldehydu weratrowego, który poddany hydrogenacji pod wysokim ciśnieniem i w obecności niklu daje alkohol weratrowy. Otrzymany alkohol przeprowadza się działaniem chlorowodoru w chlorek 3,4-dwumetoksybenzylowy, a ten pod wpływem cyjanku potasowego daje nitryl kwasu weratrowego i wreszcie po zmydleniu powstaje kwas weratrowy — drugi związek wyjściowy:



Kwas weratrowy w reakcji z homoweratryloaminą w dekalinie w temp. 160° daje odpowiedni amid, który następnie pod działaniem $POCl_3$ zamyka pierścień i tworzy dwuhydropapawerynę. Reakcja ta przebiega w roztworze w trójchloroetylenie. Dehydrogenację otrzymanej pochodnej do papaweryny prowadzi się w obecności palladu jako katalizatora i w roztworze w tetralinie:

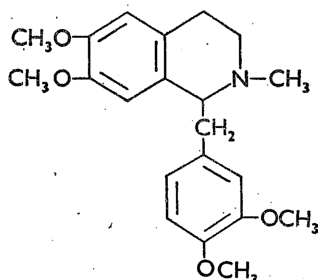


Papaweryna wywiera działanie przeciwskurczowe na mięśnie prążkowane, a szczególnie na mięśnie gładkie. Stosuje się ją w postaci zastrzyków głównie w leczeniu zatoru tętnicy płucnej. Ma ona również zastoso-

wanie w leczeniu kolki nerkowej i żółciowej i wtedy podaje się ją doustnie. Najwyższa dawka papaweryny — 0,2 g jednorazowo i 0,6 g dziennie.

LAUDANOZYNA — *LAUDANOSINUM*

N-Metyloczterohydropapaweryna.



$C_{21}H_{27}NO_4$

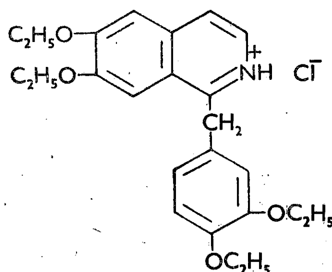
Białe igły o smaku gorzkawym, rozpuszczalne w alkoholu, eterze i chloroformie. Temp. topn. 89°.

Jest to środek przeciwskurczowy, słabszy w działaniu od papaweryny.

Prace syntetyczne nad spazmolitykami dotyczyły przede wszystkim zmian grup w cząsteczce i stwierdzenia wpływu tych zmian na aktywność spazmolityczną. W ten sposób na drodze częściowej syntezy otrzymano związek stosowany w lecznictwie pod nazwą:

PERPARYNA — *PERPARIN*

Chlorowodorek 1-(3',4'-dwuetoksybenzylo)-6,7-dwuetoksyizochinoliny.



$C_{24}H_{29}NO_4 \cdot HCl$

Jasnożółty proszek o temp. topn. około 188° (rozkład). Rozpuszcza się w 50 częściach wody, znacznie łatwiej w wodzie gorącej, trudno w alkoholu, bardzo łatwo w chloroformie.

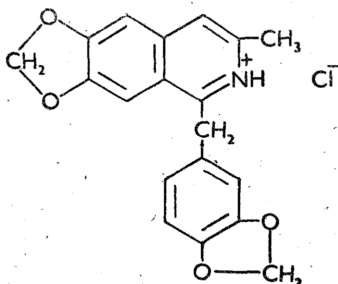
Synteza tego związku jest analogiczna do syntezy papaweryny.

Jest to lek przeciwskurczowy o około 3-krotnie silniejszym działaniu od papaweryny, a pod względem toksyczności jest około 2—3 razy mniej trująca.

Podaje się ją drogą doustną w dawce 0,04 do 0,08 g trzy razy dziennie. Podaje się ją również drogą zastrzyków podskórnych oraz drogą doodbytniczą.

EUPAWERYNA — *EUPAVERIN*

Synthaverin. 1-(3',4'-metylenodwuhydroksybenzylo)-3-metylo-6,7-metylenodwuhydroksyizochinolina.



$C_{19}H_{15}NO_4 \cdot HCl$

Białe lub jasnożółte igły. Rozpuszcza się słabo w wodzie zimnej, bardzo łatwo w gorącej. Rozpuszcza się w 60 częściach alkoholu. Temp. topn. 158°; postaci bezwodnej około 254° (rozkład).

Eupawerynę stosuje się przy wszystkich spastycznych stanach mięśni gładkich. W dużych dawkach również w przypadku zatoru tętnic. Podaje się ją doustnie w dawce 0,03 g lub w postaci zastrzyków domięśniowych albo dożylnych w dawce 0,03 do 0,06 g.

Perparyna i eupaweryna są lekami spazmolitycznymi typu papaweryny o muskulotropowym mechanizmie działania. W praktyce jednak spotykamy przeważnie skurcze mieszane. Zachodzi więc potrzeba dwojakiego działania: neurotropowego i muskulotropowego. Z tego względu początkowo stosowano mieszaniny, to jest leki zawierające atropinę obok papaweryny lub ich pochodne. Do takich leków należą:

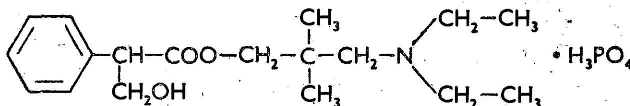
PAPAVYDRIN — zawierający papawerynę i eumydrynę.

EUPACO — zawierający eupawerynę i metylobromek atropiny.

Później wśród związków syntetycznych znaleziono leki o podwójnym mechanizmie działania. Istotnym postępem w syntezie spazmolityków o prostej budowie jest wykrycie właściwości przeciwskurczowych w związku, wprowadzonym do lecznictwa pod nazwą:

SYNTROPAN

Amprotropine phosphate. Fosforan estru dl-3-dwumetyloamino-2,2-dwumetylo-1-propanolu kwasu tropowego.



$C_{18}H_{29}NO_3 \cdot H_3PO_4$

Biały krystaliczny proszek o słabym zapachu róży i gorzkim smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno w alkoholu absolutnym. Nie rozpuszcza się w chloroformie i eterze. Temp. topn. 142—145°.

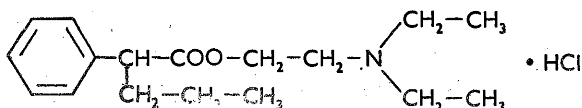
Lek przeciwskurczowy łączący w sobie działanie atropiny i papaweryny. Stosuje się go w chorobach przewodu pokarmowego, układu naczyniowego, dróg moczowych i żółciowych.

Podaje się go doustnie w dawce 0,02 do 0,08 g dziennie, a także w postaci zastrzyków podskórnych.

W 1938 roku wprowadzono dalszą pochodną:

PROPIVAN

Chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu propylofenylooctowego.

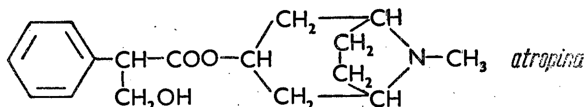


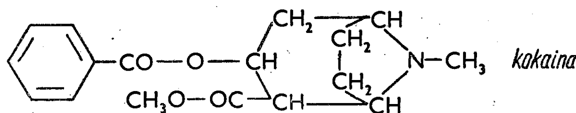
$C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w wodzie. Temp. topn. 108—109°.

Lek o podwójnym mechanizmie działania: neurotropowym i muskulotropowym. Jest około 10 razy mniej toksyczny od atropiny. Podaje się go drogą doustną w dawce 0,2 do 0,3 g dziennie, jak również *per rectum.*

Synteza dalszych leków spazmolitycznych wynikała z porównania wzorów budowy atropiny (leku spazmolitycznego) ze wzorem budowy kokainy (leku miejscowo znieczulającego):



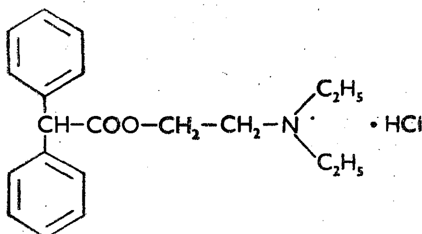


Oba te związki o różnym działaniu farmakodynamicznym mają podobną budowę cząsteczki. Wynikałoby stąd, że działanie spazmolityczne zależy od łańcucha bocznego, który w przypadku atropiny jest pochodną kwasu octowego. Zwrócono więc uwagę na estry podstawionych kwasów octowych. Z przeprowadzonych obszernych badań wywnioskowano, że najskuteczniejszymi pod tym względem lekami są dwupodstawione kwasy.

Z tego szeregu pochodnych do lecznictwa została wprowadzona w r. 1941:

TRAZENTYNA — *TRASENTIN*

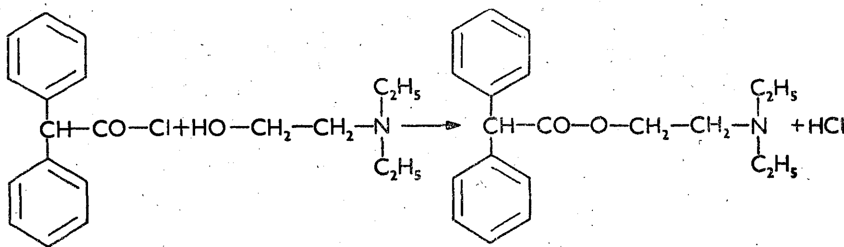
Adiphenine. Chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu dwufenylooctowego.



$C_{26}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno w alkoholu i eterze. Temp. topn. 112—114°.

Otrzymuje się go działaniem dwuetyloaminoetanolu na chlorek dwufenyloacetylowy:



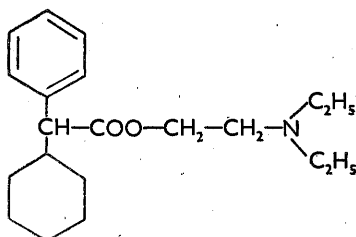
Silny lek przeciwskurczowy, obdarzony podwójnym mechanizmem działania: obniża pobudliwość zakończeń nerwów parasympatycznych oraz ma bezpośrednie działanie zwalniające napięcie mięśni gładkich. Stosuje się go w stanach spastycznych jelit, pęcherza, przewodów żółciowych.

Podaje się ją drogą doustną w dawce 0,15 do 0,20 g dziennie. Może być podana również w postaci zastrzyków podskórnych.

Działanie trazentyny przypisuje się obecności w jej cząsteczce ugrupowania benzylowego. Silniejsze właściwości przeciwskurczowe występują w produktach uwodornienia trazentyny. Do takich pochodnych należy:

TRAZENTYNA H — *TRASENTIN H*

Ester dwuetyloaminoetylowy kwasu fenylocykloheksanooctowego.



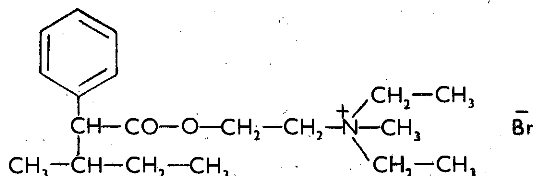
$C_{20}H_{31}NO_2$

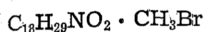
Związek ten otrzymuje się przez hydrogenację trazentyny w obecności katalizatora i w roztworze w kwasie octowym.

Jest to środek o najsilniejszym działaniu w tym szeregu pochodnych. Ma on podwójny mechanizm działania. Stosuje się go tak samo jak i trazentynę.

EPIDOSIN

Bromometylan estru β-dwuetyloaminoetylowego kwasu fenylobutylo(drugorzędowego)-octowego.





$C_{18}H_{29}NO_2 \cdot CH_3Br$

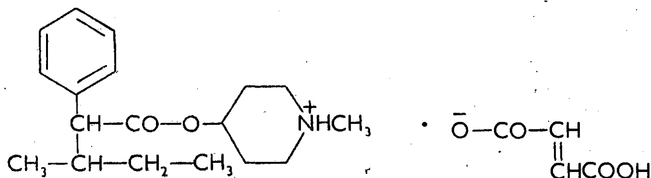
Pod względem działania na mięśnie gładkie związek ten zbliżony jest do atropiny, jest on jednak mniej toksyczny i wywiera słabsze działanie uboczne.

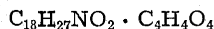
Stosuje się go w leczeniu skurczów żołądka i jelit, w chorobie wrzodowej, w skurczach dróg moczowych i żółciowych, w porodach.

Podaje się go doustnie w dawce 10 mg 2 do 4 razy dziennie; doodbytniczo — 20 mg 1 do 2 razy dziennie; w zastrzykach podskórnych lub domięśniowych.

LYSPAFEN

Sól kwasu fumarowego estru 1-metylo-4-piperydylowego kwasu fenylobutylo(drugorzędowego)-octowego.



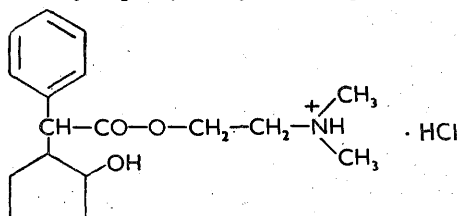


$C_{18}H_{27}NO_2 \cdot C_4H_4O_4$

Spazmolityk o działaniu typu atropiny, hamującym nerw błędny na skutek zaczepienia nerwów cholinergicznych. Ma on również działanie typu papaweryny, usuwając bezpośrednio skurcze organów o mięśniach gładkich. Lyspafen ma nadto działanie przeciwhistaminowe. Działanie uboczne, jak suchość w ustach, zaburzenie akomodacji jest 10-krotnie słabsze niż u atropiny. Podaje się go doustnie w dawce 5 do 10 mg do trzech razy dziennie, również podskórnie lub domięśniowo.

CYKLOPENTOTAL

Cyclogyl. Chlorowodorek estru β-dwumetyloaminoetylowego kwasu hydroksycyklopentylofenylooctowego.



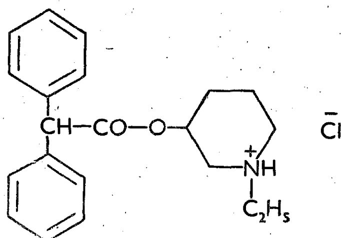
$C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Bardzo łatwo rozpuszcza się w alkoholu, łatwo rozpuszcza się w wodzie. 1% roztwór wodny jest słabo kwaśny (pH 5,0 do 5,4).

Związek o doskonałym działaniu mydriatycznym, stosowany wyłącznie w okulistyce. Podaje się go w postaci 0,5% roztworu dawka wynosi 2 krople. Działanie maksymalne występuje po 30—60 minutach.

PIPERIDOLATE

Dactil. Chlorowodorek estru 1-etylo-3-piperydylowego kwasu dwufenylooctowego.



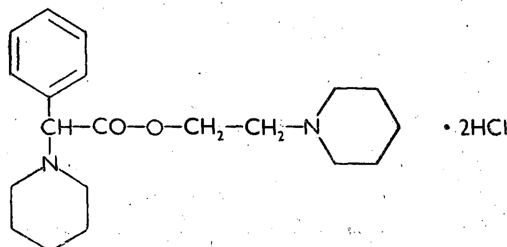
$C_{21}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

Antagonista acetylocholiny działa głównie na zakończenia zazwojowe odcinków nerwów cholinergicznych. Stosowany jest w leczeniu skurczów przewodu pokarmowego. Nie stosuje się go w leczeniu choroby wrzodowej.

Podaje się go doustnie zwykle w dawce 50 mg cztery razy dziennie, najlepiej przed jedzeniem i przed snem.

SPASMONAL

Chlorowodorek estru β-piperydynoetylowego kwasu α-fenylo-α-piperydynooctowego.



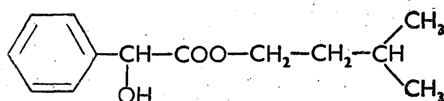
$C_{20}H_{30}N_2O_2 \cdot 2HCl$

Związek o właściwościach spazmolitycznych i przeciwbólowych. Podaje się go drogą pozajelitową. Jednakże zastrzyki dożylne mogą wywołać uczucie strachu i nudności. Z tego więc powodu podaje się go domięśniowo.

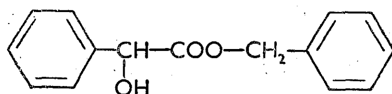
Estry dwupodstawionych kwasów octowych obdarzone są właściwościami przeciwskurczowymi. Zawierają one w swojej cząsteczce jeden atom wodoru, który może być zastąpiony grupą funkcyjną, mogącą mieć wpływ na działanie preparatu. Wprowadzenie wodorotlenu na ogół podnosi działanie. Silnymi właściwościami przeciwskurczowymi odznaczają się też pochodne kwasu migdałowego, to jest jednopodstawionego kwasu octowego. Do takich pochodnych należą związki otrzymane w r. 1952:

ATRAKTYL — *ATRACTYL*

Ester izoamylowy kwasu migdałowego.



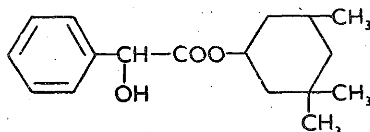
oraz ester benzylowy kwasu migdałowego:



Jednakże pomimo silnych właściwości przeciwskurczowych estry te nie znalazły zastosowania w lecznictwie ze względu na ich dużą toksyczność. Z estrów kwasu migdałowego w lecznictwie stosujemy:

CYCLOSPASMOL

dl-Ester 3,5,5-trójmetylocykloheksylowy kwasu migdałowego.



$C_{17}H_{24}O_3$

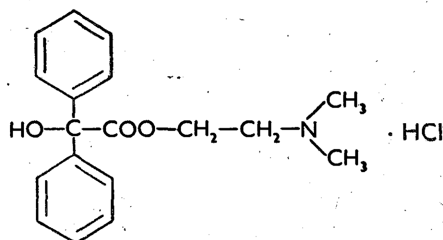
Związek o podwójnym mechanizmie działania przeciwskurczowego. Jego siła działania jest dwukrotnie większa od papaweryny. Stosowany jest w chorobie Raynauda, w dusznicy bolesnej, w skurczach przewodu pokarmowego.

Podaje się go doustnie w dawce 50 do 100 mg dwa lub trzy razy dziennie.

W tym szeregu pochodnych również zaznacza się wyższość pochodnych dwupodstawionych kwasów octowych. Do takich pochodnych należy wprowadzona w r. 1950:

BENSAZYNA — *BENSAZINUM*

Diphemin. Chlorowodorek estru β-dwumetyloaminoetylowego kwasu dwufenylohydroksyoctowego.



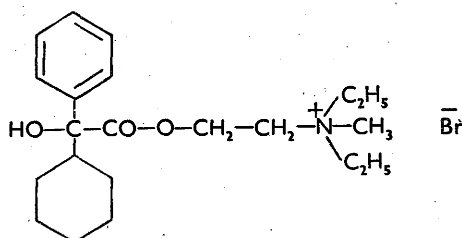
$C_{18}H_{21}NO_3 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie; trudno w spirytusie, bardzo trudno w eterze. Temp. topn. 184—188°.

Środek o silnym działaniu przeciwskurczowym i słabej toksyczności. Stosuje się go doustnie w przypadku kolki nerkowej, wątrobowej, w chorobie wrzodowej.

OXYPHENONIUM BROMATUM

Antrenyl. Bromometylan estru β-dwuetyloaminoetylowego kwasu cykloheksylohydroksyoctowego.

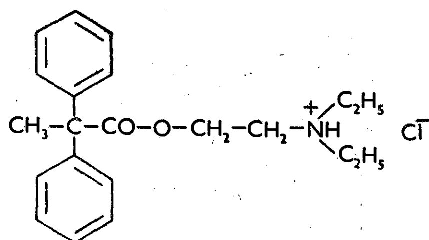


$C_{20}H_{31}NO_3 \cdot CH_3Br$

Lek o działaniu typu atropiny, mający tylko działanie neurotropowe. Zwalnia on skurcze wywołane hipertonią nerwu błędnego. Stosuje się go przede wszystkim w leczeniu zaburzeń funkcjonalnych motorycznych i wydzielniczych przewodu pokarmowego. Działanie tego leku jest bardzo silne i długotrwałe. Podaje się go doustnie w dawce 5 do 10 mg.

APROFEN — *APROPHENUM*

Chlorowodorek estru β-dwuetyloaminoetylowego kwasu α,α-dwufenylopropionowego.



$C_{21}H_{27}NO_3 \cdot HCl$

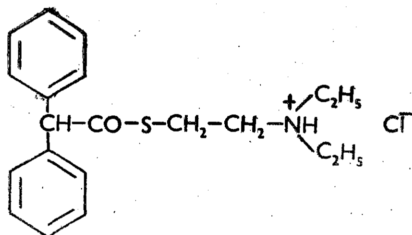
Biały krystaliczny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, spirytusie, chloroformie. Trudno w acetonie i benzenie; bardzo trudno w eterze. Temp. topn. 160—162°.

Stosowany jest w skurczach naczyń krwionośnych, w chorobie wrzodowej, przy kolce nerkowej i wątrobowej. Podaje się go doustnie w dawce 25 mg.

W roku 1951 wprowadzono pochodne kwasu tiooctowego. Z tej grupy leków spotykamy:

TIFEN — *TIPHENUM*

Chlorowodorek estru β-dwuetyloaminoetylowego kwasu dwufenylotiooctowego.



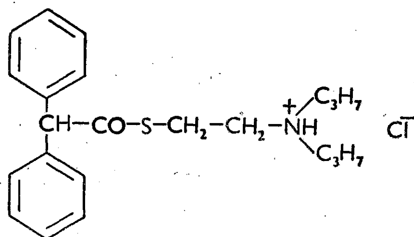
$C_{20}H_{25}NO_2S \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek o gorzkim smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i spirytusie, trudno w acetonie, bardzo trudno w eterze.

Lek o przeciwskurczowym działaniu przewyższającym właściwości trazentyny i papaweryny. Rozszerza naczynia krwionośne i ma działanie miejscowo znieczulające. Stosuje się go przy skurczach naczyń krwionośnych, w chorobie nadciśnieniowej, w chorobie wrzodowej. Podaje się go w dawce 0,03 do 0,1 g dwa do trzech razy dziennie, również podskórnie.

DIPROFEN — *DIPROPHENUM*

Chlorowodorek estru β-dwu-n-propylowego kwasu dwufenylotiooctowego.



$C_{22}H_{29}NOS \cdot HCl$

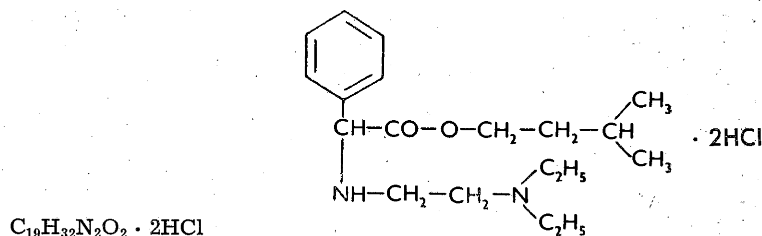
Biały krystaliczny proszek o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w wodzie po lekkim ogrzaniu lub po dodaniu 1—2 kropli kwasu solnego. Temp. topn. 132—134°.

Stosowany jest w przypadku skurczu naczyń krwionośnych, zwłaszcza kończyn. Podaje się go doustnie w dawce 25 do 50 mg dwa do trzech razy dziennie.

Dobre wyniki daje również wprowadzenie grupy aminowej do podstawionych pochodnych kwasu octowego. Do leków tej grupy należą:

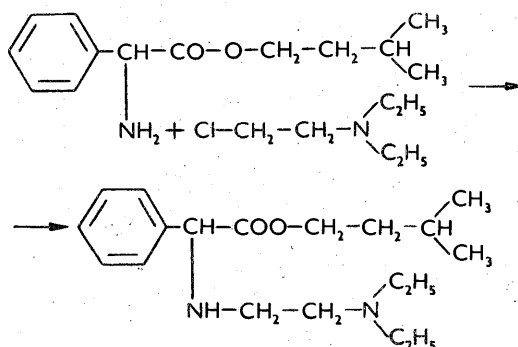
AVACAN

Chlorowodorek estru izoamylowego kwasu α-(N-β-dwuetyloaminoetylo)-aminooctowego.



$C_{19}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl$

Wprowadzony do lecznictwa w r. 1950. Otrzymuje się go przez ogrzewanie chlorowodorku dwuetyloaminochloroetylowego z estrem izoamylowym kwasu aminofenylooctowego:

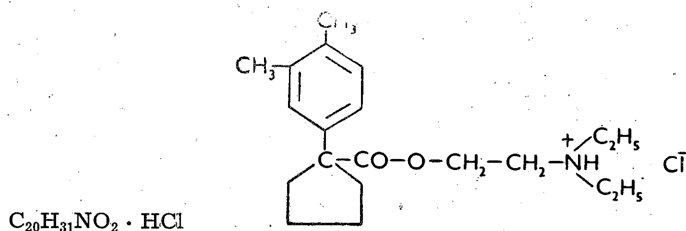


Jest to lek o działaniu neurotropowym i muskulotropowym, ma nikłe działanie uboczne. Stosuje się go przy kurczach żołądka, jelit, w chorobach pęcherzyka żółciowego, kamicy żółciowej i nerkowej, skurczach naczyń. Podaje się go doustnie w dawce 0,05 do 0,1 g dwa do trzech razy dziennie, również doodbytniczo, parenteralnie.

Do dalszych pochodnych dwupodstawionego kwasu octowego można zaliczyć:

NETRIN

Chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu 1-(3',4'-dwumetylofenylo)-cyklopentano-1-karboksylowego.

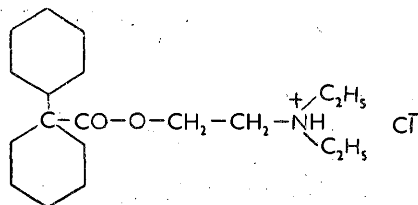


$C_{20}H_{31}NO_2 \cdot HCl$

Lek przeciwskurczowy o właściwościach antycholinergicznych typu atropiny, a przeciwskurczowych typu papaweryny. Ma on również właściwości miejscowo znieczulające. Toksyczność związku odpowiada papawerynie. Stosuje się go zwłaszcza w leczeniu choroby wrzodowej. Podaje się go doustnie w dawce 75 do 100 mg dziennie.

BENTYL

Chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu 1-cykloheksylocykloheksanokarboksylowego.

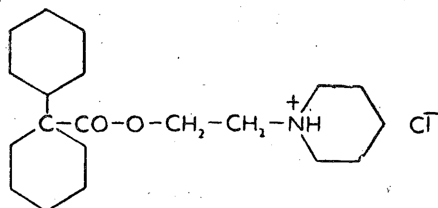


$C_{19}H_{35}NO_2 \cdot HCl$

Parasympatykolityk o działaniu typu papaweryny oraz atropiny.

DIHEXYVERINUM

Spasmalex. Chlorowodorek estru β-piperydynoetylowego kwasu 1-cykloheksylocykloheksanokarboksylowego.

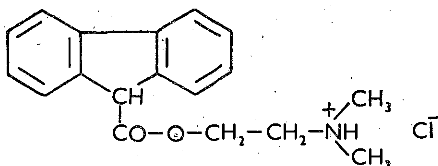


$C_{20}H_{35}NO_2 \cdot HCl$

Lek o właściwościach atropiny i papaweryny. Ma on również właściwości znieczulania powierzchniowego, nie wykazuje działania centralnego. Stosuje się go przy skurczach przewodu pokarmowego, macicy, dróg moczowych i żółciowych. Podaje się go doustnie w dawce 30 do 90 mg dziennie albo w postaci czopków.

PAWATRYNA — *PAVATRIN*

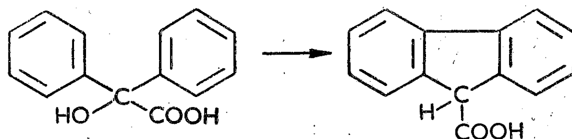
Chlorowodorek estru 2-dwumetyloaminoetylowego kwasu fluorenokarboksylowego.



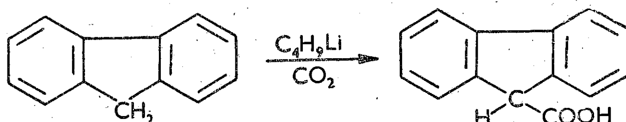
$C_{18}H_{19}NO_2$

Bezbarwny krystaliczny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie. Temp. topn. 143—144°. Jest analogiem trazentyny, wprowadzonym do lecznictwa w r. 1950.

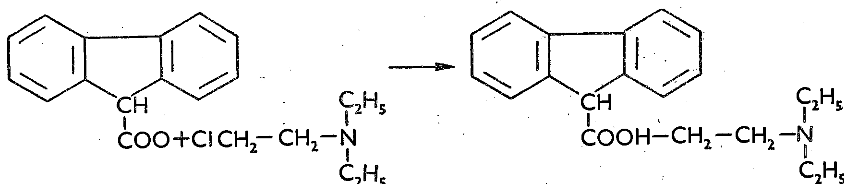
Otrzymuje się pawatrynę z kwasu benzylowego, który działaniem chlorku glinowego przeprowadza się w kwas fluoreno-9-karboksylowy:



Lepszą metodą otrzymywania kwasu fluorenokarboksylowego jest działanie butylkiem litu, otrzymanym z chlorku n-butylowego i litu w eterze, na fluoren; otrzymana mieszanina wlewana do stałego dwutlenku węgla daje kwas fluoreno-9-karboksylowy:



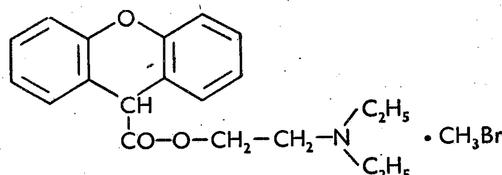
Otrzymany w ten sposób kwas estryfikuje się chlorkiem 2-dwumetyloaminoetylowym w izopropanolu:



Lek przeciwskurczowy o silniejszym działaniu muskulotropowym niż antycholinergicznym. Stosuje się go w leczeniu skurczów mięśni gładkich przewodu pokarmowego i dróg moczowych. Podaje się doustnie w dawce 125 do 150 mg 3 lub 4 razy dziennie.

METANTELINA — *METHANTHELIN*

Banthin. Avagal. Vagantin. Bromek metanteliny. MTB 51. Metylobromek estru β-dwuetyloaminoetylowego kwasu ksanteno-9-karboksylowego.

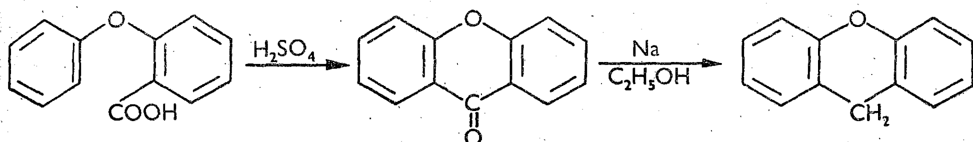


$C_{20}H_{23}NO_3 \cdot CH_3Br$

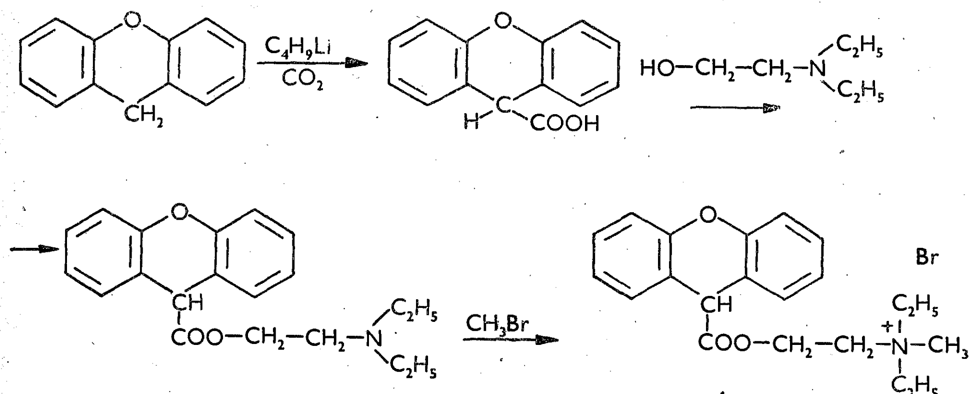
Biały lub prawie biały proszek praktycznie bez zapachu, o smaku silnie gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, dając roztwory kwaśne (pH około 5). Łatwo rozpuszcza się w chloroformie i alkoholu; praktycznie nie rozpuszcza się w eterze.

Roztwory wodne nie mogą być przechowywane, ponieważ ulegają zmianom. Temp. topn. 172—177°.

Otrzymuje się go z kwasu o-fenoksybenzoesowego, który ogrzewany ze stężonym kwasem siarkowym daje ksanton, a ten redukowany sodem w alkoholu przechodzi w ksanten:



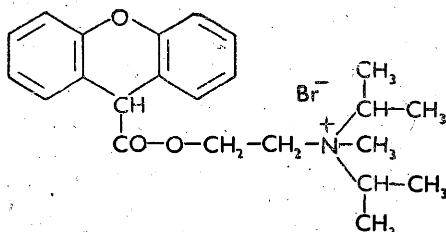
Dalszy proces odbywa się tak, jak przy otrzymywaniu pawatryny: ksanten poddaje się działaniu butylku litu i stałego dwutlenku węgla, a otrzymany w ten sposób kwas fluoreno-9-karboksylowy estryfikuje się 2-dwuetyloaminoetanolem:



Metantelina ma obwodowe działanie leków antycholinergicznych jak atropina oraz działanie ganglioplegiczne takich leków, jak chlorek czteroetyloamoniowy. Jako działanie uboczne występują tu objawy atropinowe, rzadziej tachykardia. Widoczne obniżenie ciśnienia krwi przy stosowaniu chlorku czteroetyloamoniowego jest tutaj mało wyraźne. Dawki toksyczne wywołują działanie kuraryzujące. Stosuje się ją w przypadku skurczów przewodu pokarmowego. Podaje się doustnie w dawce 50 mg cztery razy dziennie.

Ze względu na działanie uboczne, stosowanie tego leku wymaga kontroli lekarskiej.

Pro-Bantyna. Pro-Banthin. Metylobromek estru β-dwuizopropyloaminoetylowego kwasu ksanteno-9-karboksylowego.



$C_{23}H_{30}NO_3Br$

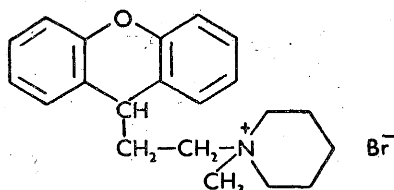
Biały lub żółtawobiały proszek bez zapachu, smaku bardzo gorzkiego. Rozpuszcza się łatwo w wodzie, w alkoholu 95°, w chloroformie. Nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 155—160°.

Otrzymuje się w sposób podobny do otrzymywania metanteliny.

Pod względem działania antycholinergicznego związek ten przewyższa metantelinę więcej niż trzykrotnie. Hamuje on zdolność ruchów żołądka i jelit oraz hamuje wydzielanie. Stosuje się go przy wrzodzie dwunastnicy. Podaje się go doustnie w dawce 30 do 45 mg 4 razy dziennie.

SPALISAL

Metylobromek 9-piperydyloetyloksantenu.



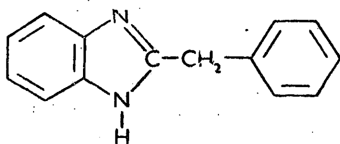
$C_{21}H_{26}NOBr$

Związek ten wykazuje specyficzne działanie hamujące na nerw błędny. Wykazuje on również działanie przeciwhistaminowe. Stosowany jest przy chorobie wrzodowej. Podaje się go doustnie w dawce 100 mg 4 razy dziennie.

Omówione leki przeciwskurczowe wyprowadzone zostały na podstawie rozważań nad budową cząsteczki atropiny. Pewne wyniki otrzymano również wychodząc z papaweryny. Ustalenie faktu, że działanie papaweryny zależy od obecności w jej cząsteczce pierścienia heterocyklicznego, pierścienia izochinolinowego, połączonego z rodnikiem benzylowym, przyczyniło się do syntezy preparatu o podobnym działaniu. Jest nim związek otrzymany przez Poraj-Koszyca i wprowadzony do lecznictwa pod nazwą:

DIBAZOL — *DIBAZOLUM*

Chlorowodorek 2-benzylobenzimidazolu.



$C_{14}H_{12}N_2 \cdot HCl$

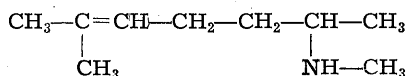
Biały krystaliczny proszek o słabożółtym lub szarym odcieniu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w gorącej wodzie i w spirytusie, trudno rozpuszcza się w wodzie chłodnej. Nie rozpuszcza się w eterze.

Stosowany jest w skurczach naczyń krwionośnych, w chorobie wrzodowej, jak również w leczeniu nerwów. Ma on także właściwości hipotensyjne. Podaje się go doustnie w dawce 0,02 do 0,05 g 2—3 razy dziennie, jak również podskórnie.

Rozszczepienie pierścienia izochinolinowego dało również pewne wyniki. Powstałe aminy o długim rozgałęzionym łańcuchu alifatycznym mają również działanie przeciwskurczowe typu papaweryny, to jest działają bezpośrednio na mięśnie gładkie przy równoczesnym pobudzeniu zakończeń sympatycznych. Do tej grupy leków należą:

OKTYNA — *OCTINUM*

2-Metylo-6-metyloaminohepten-2.



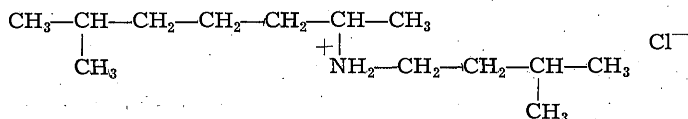
$C_9H_{19}N$

Oleista, mało ruchliwa ciecz o charakterystycznym zapachu. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w eterze, acetonie, chloroformie i spirytusie. Temp. wrzenia 58—59° przy 7 mm Hg.

Działanie oktyny jest pewniejsze niż papaweryny. Obniża ona tonus mięśni gładkich. Stosuje się ją w przypadku skurczów żołądka, jelit, pęcherzyka żółciowego.

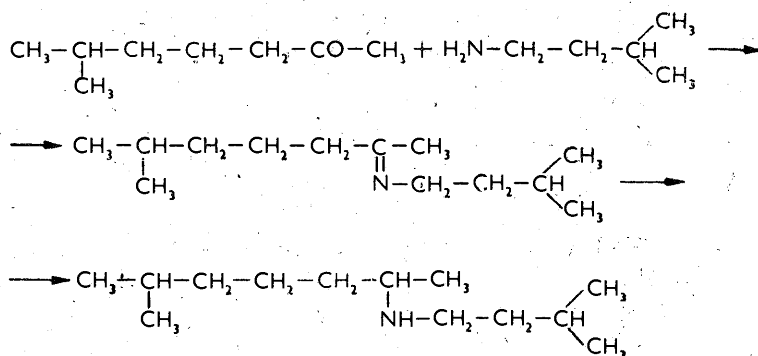
OKTYNA D — *OCTINUM D*

Chlorowodorek 2-izoamyloamino-6-metyloheptanu.



$C_{13}H_{29}N \cdot HCl$

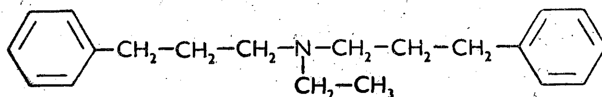
Lek ten otrzymuje się przez kondensację 2-metylo-6-heptanonu z izoamyloaminą, a następnie przez redukcję otrzymanego produktu:



Podaje się go w przypadku skurczów przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, dróg oddechowych.

SESTRON

Bis-(γ-fenylopropylo)-etyloamina.



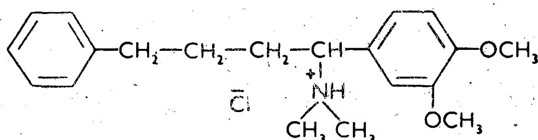
$C_{20}H_{27}N$

Bezbarwna lub lekkożółtawa oleista ciecz o smaku gorzkim. Temp. wrzenia 212° przy 12 mm Hg. Z kwasami daje sole, bardzo łatwo rozpuszczalne w wodzie.

Działa podobnie jak papaweryna, lecz trzykrotnie silniej. Obok działania przeciwskurczowego ma jeszcze właściwości znieczulające, wskutek czego zastrzyki podskórne są bezbolesne. Stosuje się ją w postaci chlorowodorku lub cytrynianu przy skurczu mięśni gładkich, w chorobie wrzodowej, *angina pectoris*.

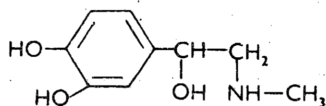
MONZAL

Chlorowodorek 1-(3,4-dwumetoksyfenylo)-1-dwumetyloamino-4-fenylobutanu.



Monzal ma działanie na ciężarną macicę o szczególnych właściwościach wywoływania bólów. Stosowany jest do skrócenia okresu porodu. Podaje się w postaci czopków po 0,1 g lub parenteralnie.

Podrażnienie nerwów adrenergicznych powoduje wydzielanie się u ich zakończeń sympatyny, substancji zawierającej dwa składniki: adrenalinę i noradrenalinę. Obie te substancje są bardzo ważne dla ustroju zwierzęcego. Są one pochodnymi dwufenolu — pirokatechiny, posiadają łańcuch boczny utworzony z etanoloaminy, metylowanej w przypadku adrenaliny przy atomie azotu. Nazwa adrenalina pochodzi stąd, że wykryta została w nadnerczu. Pod względem chemicznym adrenalina jest 3,4-dwuhydroksyfenylometyloaminoetanolem.

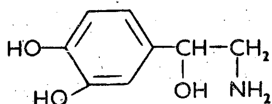


Z budową chemiczną adrenaliny oraz z jej działaniem farmakodynamicznym wiąże się cała grupa pochodnych należących do środków sympatykomimetycznych. Sympatykomimetyki znalazły dotychczas zastosowanie w terapii jako leki:

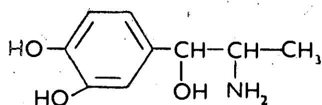
1) podnoszące ciśnienie krwi — *vasopressoria*
2) zwężające naczynia — *vasoconstrictoria*
3) rozszerzające oskrzela — *bronchodilatatoria*
4) pobudzające centralnie — *analeptica*
5) w zwalczaniu otyłości.

Prace nad wyjaśnieniem zależności pomiędzy budową chemiczną tej grupy związków a ich działaniem farmakodynamicznym zostały wykonane w r. 1910 przez Bargera i Dale, a następnie w r. 1933 przez Tiffeneau. Według tych badań optymalne działanie sympatykomimetyczne mają związki o jednym pierścieniu benzenowym. Związki te muszą mieć łańcuch boczny złożony z dwóch atomów węgla, z których atom przy pierścieniu powinien zawierać grupę wodorotlenową, a końcowy — grupę aminową. Pierścień benzenowy powinien mieć dwie grupy wodorotlenowe i to w położeniu 3 i 4 do łańcucha bocznego. Stwierdzono dalej, że aminy pierwszorzędowe działają silniej niż aminy drugorzędowe, a te silniej od amin trzeciorzędowych.

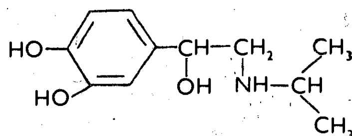
Wynika z tego, że przez odmetylowanie adrenaliny otrzyma się związek o silniejszym działaniu. A więc usunięcie grupy metylowej przy aminie (amina drugorzędowa → amina pierwszorzędowa) wzmaga działanie sympatykomimetyczne i prowadzi w konkretnym przypadku do 3,4-dwuhydroksyfenyloaminy, czyli noradrenaliny:



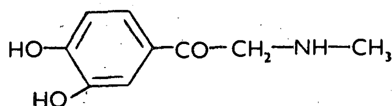
Przesunięcie jednak grupy metylowej od atomu azotu do atomu węgla, przy którym występuje grupa aminowa, nie powoduje istotnej zmiany jakościowej w działaniu związku. Tak więc 3,4-dwuhydroksyfenylo-1-propanolo-2-amina (Corbasil) nie różni się właściwie w działaniu od adrenaliny:



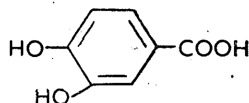
Zastąpienie grupy metylowej przy aminie grupą izopropylową powoduje zniknięcie działania podnoszącego ciśnienie krwi, natomiast bardzo wyraźnie wzmaga się działanie broncholityczne — otrzymuje się silny środek przeciwastmatyczny: 3,4-dwuhydroksyfenylo-1-etanolo-2-izopropyloaminę (aleudryna — aludryna):



Grupa aminowa występująca w położeniu beta ma więc istotne znaczenie dla działania sympatykomimetycznego, które zostaje jeszcze wzmożone wskutek obecności grup wodorotlenowych w pierścieniu i w łańcuchu bocznym. Wpływ drugorzędowej grupy alkoholowej jest słabszy niż wodorotlenu w pierścieniu. Dowodem tego jest związek powstały przez utlenienie tej grupy w adrenalinie — 3,4-dwuhydroksyfenylometyloaminometyloketon (adrenalon):

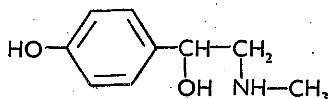


Związek ten działa wprawdzie nieco słabiej od adrenaliny, lecz czas jego działania jest znacznie dłuższy. Tłumaczy się to tym, że w ustroju nie ulega on tak łatwo rozkładowi jak adrenalina, której rozkład następuje w tkance mięśniowej, a przede wszystkim w wątrobie przy współudziale fermentu adrenalinooksydazy i polega na utlenieniu do fizjologicznie nieczynnego kwasu protokatechowego:

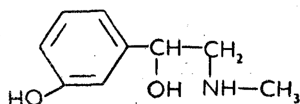


Usunięcie jednej grupy wodorotlenowej z pierścienia benzenowego nie zmniejsza efektu farmakodynamicznego. W przypadku więc usunięcia

grupy wodorotlenowej przy 3 atomie węgla otrzymuje się p-hydroksyfenyloetanolometyloaminę (sympatol):

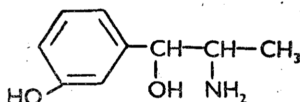


Usunięcie grupy wodorotlenowej z pozycji 4 prowadzi do m-hydroksyfenyloetanolometyloaminy (adrianol):

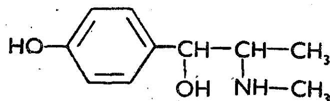


Substancje te co prawda mają słabsze działanie, ponieważ do wywołania tego samego efektu leczniczego potrzeba znacznie większej dawki niż adrenaliny, jednakże działają dłużej, a ich działanie zaznacza się pobudzeniem krążenia.

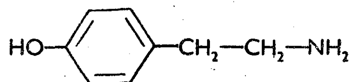
Przesunięcie grupy metylowej z aminy do atomu węgla, przy którym znajduje się grupa aminowa, nie ma i tu szczególnego znaczenia: otrzymuje się w tym przypadku związek — m-hydroksyfenylopropanoloaminę:



To samo odnosi się do dalszej pochodnej: p-hydroksyfenylopropanolometyloaminy (Suprifen):



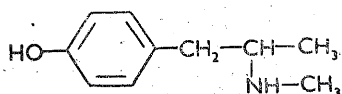
Pomiędzy związkami tej grupy farmakologicznej występują również ciała pozbawione grupy alkoholowej. Do takich związków należy Tyramina — p-hydroksyfenyloetyloamina:



Tego rodzaju pochodne stanowią człon przejściowy pomiędzy substancjami o działaniu adrenaliny a substancjami o działaniu efedryny. Tyramina zachowuje właściwości adrenaliny, jest ona jednak znacznie słabsza, działanie jej jest powolniejsze i trwa dłużej.

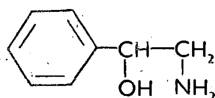
Wprowadzenie dwóch grup metylowych do cząsteczki tyraminy daje związek podobny pod względem chemicznym do p-hydroksyfenylopropa-

nolometyloaminy, a tylko pozbawiony grupy alkoholowej. Jest to p-hydroksyfenyloizopropylometyloamina (weritol), która w działaniu zbliżona jest do efedryny, różni się w działaniu od adrenaliny.



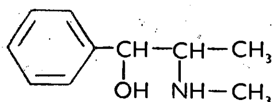
Różnica w działaniu tych związków polega na tym, że efedryna wywiera słabszy wpływ na naczynia i serce, wskutek tego podniesienie ciśnienia krwi jest mniejsze aniżeli po adrenalinie i do otrzymania tego samego efektu potrzeba 500 razy większej dawki. Działa ona jednak znacznie dłużej niż adrenalina i jest związkiem trwalszym, wskutek czego może być sterylizowana. Poza tym w przeciwieństwie do adrenaliny działa pobudzająco na ośrodkowy układ nerwowy.

Efedryna powstaje przez usunięcie obu grup wodorotlenowych z pierścienia benzenowego. Można ją rozpatrywać jako pochodną fenyloetanoloaminy:

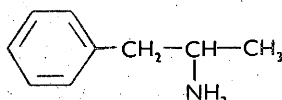


Fenyloetanoloamina ma właściwości przypominające działanie efedryny i adrenaliny, jest jednak znacznie słabsza, gdy jest podawana drogą doustną.

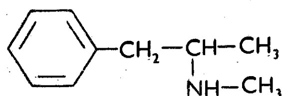
Przez wprowadzenie do fenyloetanoloaminy dwóch grup metylowych i to: jednej do grupy aminowej, drugiej do atomu węgla otrzymamy efedrynę, czyli 1-fenylo-2-metyloaminopropanol:



Pochodne pozbawione wszystkich grup wodorotlenowych wykazały ciekawe właściwości fizjologiczne. Mianowicie, pobudzające działanie ośrodkowe efedryny tych ciał zostaje wzmożone, równocześnie zachowane zostają właściwości sympatykomimetyczne. W porównaniu z efedryną związki te działają dłużej, skutkiem czego można je podawać również *per os*. Z pochodnych tych w lecznictwie w użyciu są obecnie β-fenyloizopropyloamina (benzedryna):

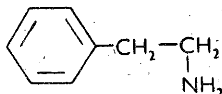


oraz β-fenyloizopropylometyloamina (perwityna):



Są to środki pobudzające, podobne do kofeiny, lecz o silniejszym działaniu. Główną charakterystyczną ich cechą jest zdolność przerywania głębokiego snu, nawet jeśli został on wywołany środkami nasennymi; stąd ich nazwa — aminy budzące. Dzięki silnym właściwościom sympatykomimetycznym mogą one doprowadzić do ciężkich zaburzeń narządów unerwionych wegetatywnie (autonomicznie). Zbyt częste podawanie tych środków nie jest wskazane, ponieważ działanie ich staje się coraz krótsze, a wreszcie znika całkowicie.

Właściwość podnoszenia ciśnienia krwi powinna występować również w β-fenyloetyloaminie, jako wspólnym szkielecie dla wszystkich omówionych sympatykomimetyków:

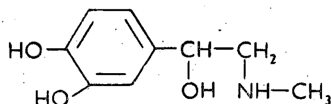


Istotnie, związek ten jest obdarzony podobnym działaniem. Wprowadzenie grup wodorotlenowych do pierścienia benzenowego w pozycji 3 i 4 wzmaga znacznie to działanie, natomiast zastąpienie aminy pierwszorzędowej aminą drugorzędową osłabia pierwotne działanie związku.

Do grupy leków sympatykomimetycznych należą:

ADRENALINA — *ADRENALINUM*

Epinephrine. Epirenan. Epirenin. Levorenin. Paranephrin. Suprarenin. 1-α-(3,4-dwuhydroksyfenylo)-β-metyloaminoetanol. (FP III).



$C_9H_{13}O_3N$

Biały lub prawie biały, bezwonny, krystaliczny proszek, ciemniejący na powietrzu. Niemal nie rozpuszcza się w wodzie, spirytusie, eterze, chloroformie, acetonie, amoniaku, roztworach węglanów potasowców. Rozpuszcza się w rozcieńczonych roztworach kwasów i wodorotlenków potasowców.

Istnienie hormonu w rdzeniu nadnerczy zostało przewidziane w r. 1856 przez Vulpianiego. Fizjologiczne jego działanie odkrył W. Cybulski w roku 1859, Takamina i Aldrich wyosobnili go i nadali mu w r. 1901 nazwę adre-

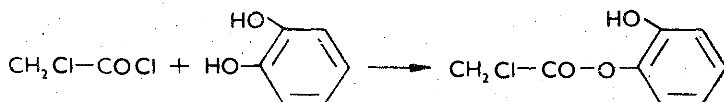
nalina. Hormon ten występuje w nadnerczach, skąd też był otrzymany przez ekstrakcję. Obecnie otrzymuje się go również syntetycznie.

Procesy otrzymywania adrenaliny z gruczołów nadnerczy są kłopotliwe. Nadnercza koni, wołów lub owiec ekstrahuje się słabo zakwaszoną wodą z dodatkiem małej ilości płynu cynkowego, celem uniknięcia utlenienia. Wyciąg ten zagęszcza się następnie w próżni w temp. 50° w strumieniu dwutlenku węgla. Do pozostałości rozpuszczonej w alkoholu metylowym dodaje się octanu ołowiawego dla wytrącenia białka, fosforanów itp. W celu usunięcia ołowiu otrzymany roztwór nasyca się siarkowodorem. Po przesączeniu roztwór ten zagęszcza się znów w strumieniu dwutlenku węgla i dodaje do niego roztwór amoniaku; wykrystalizowuje wtedy adrenalina. Oczyszcza się ją przez rozpuszczenie w zakwaszonej wodzie i powtórne wytrącenie amoniakiem.

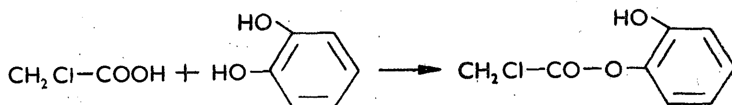
Tym sposobem 1 g adrenaliny otrzymuje się z gruczołów 30 koni.

Syntetycznie otrzymuje się adrenalinę następującymi metodami:

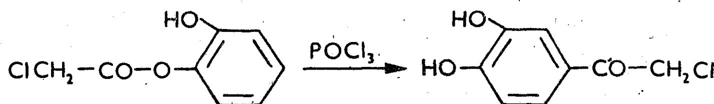
1. Metoda firmy Meister, Lucius i Brünning. Metoda ta polega na działaniu chlorkiem chloroacetylowym na pirokatechinę w obecności tlenochlorku fosforu na łaźni wodnej. Dla uniknięcia utlenienia dodaje się małe ilości pyłu cynkowego. W reakcji tej powstaje jednochlorooctan pirokatechiny:



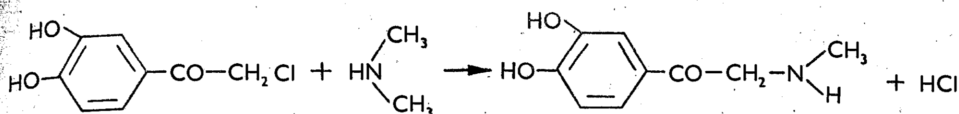
Reakcję tę można również przeprowadzić przez stapianie pirokatechiny z kwasem jednochlorooctowym i tlenochlorkiem fosforu:



Powstały jednochlorooctan pirokatechiny działaniem tlenochlorku fosforu przekształca się w 3,4-dwuhydroksyfenylochlorometyloketon, czyli chloroacetylopirokatechinę:



Do alkoholowego roztworu otrzymanego ketonu wprowadza się 40% oziębiony roztwór metyloaminy. Najpierw następuje całkowite rozpuszczenie się, następnie wytrąca się metyloaminoacetylopirokatechina, czyli 3,4-dwuhydroksyfenylometyloaminometyloketon (tzw. adrenalon), związek bardzo słabo rozpuszczalny w wodzie:

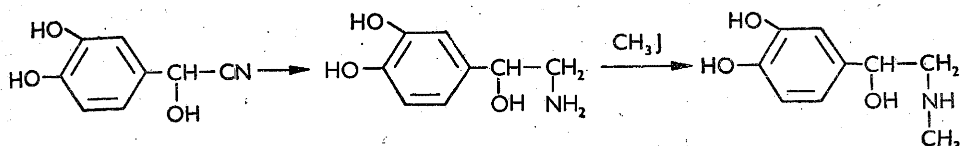


Adrenalon przeprowadza się w adrenalinę przez redukcję za pomocą amalgamatu sodowego lub glinowego. Obecnie prowadzi się ją za pomocą czerni platynowej, palladu lub niklu Raneya.

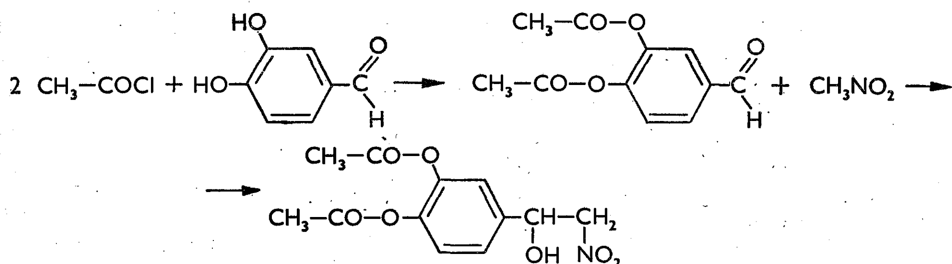
2. Metoda Bayera polega na działaniu cyjanowodorem na aldehyd protokatechowy:



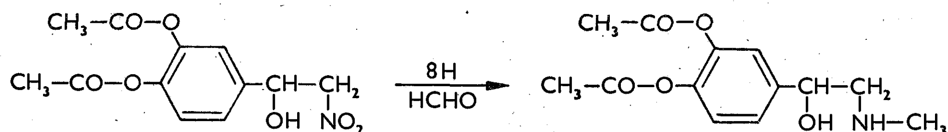
Otrzymaną cyjanohydrynę redukuje się następnie do 3,4-dwuhydroksyfenylo-1-etanoloaminy, czyli noradrenaliny, która poddana metylowaniu przekształca się w adrenalinę:



3. Z aldehydu protokatechowego można otrzymać adrenalinę również inną drogą. Mianowicie, dodaje się do niego nitrometan w roztworze słabo alkalicznym w zwykłej temperaturze po uprzednim zablokowaniu acetylami obu grup wodorotlenowych. W tych warunkach powstaje dwuacetylohydroksyfenylonitroetanol:



Otrzymaną pochodną nitrową redukuje się za pomocą wodoru *in statu nascendi* (np. z cynku i kwasu solnego) w obecności 35% wodnego roztworu aldehydu mrówkowego. Następuje wtedy równocześnie redukcja i metylowanie, przy czym powstaje dwuacetyloadrenalina:



Cynk usuwa się za pomocą siarkowodoru. Po przesączeniu otrzymany produkt przeprowadza się w adrenalinę, hydrolizując go kwasem solnym.

We wszystkich tych procesach otrzymuje się adrenalinę optycznie nieczynną. Ta racemiczna adrenalina ma słabsze działanie fizjologiczne niż adrenalina naturalna — lewoskrętna *(levoreninum)*. W celu rozdzielenia racematu adrenalinę przeprowadza się w sól kwasu winowego. Winian 1-adrenaliny, jako trudniej rozpuszczalny, wykrystalizowuje się z alkoholu metylowego. Otrzymana lewoskrętna adrenalina ma działanie fizjologiczne identyczne z adrenaliną naturalną.

Adrenalina prawoskrętna, jako produkt uboczny w tym procesie, zostaje przeprowadzona w racemat działaniem kwasu solnego, a następnie rozszczepiona za pomocą kwasu winowego. W ten sposób prawie całą otrzymaną racemiczną adrenalinę można przeprowadzić w adrenalinę lewoskrętną.

Adrenalina należy do ciał sympatykomimetycznych. Jest ona bardzo silnym środkiem zwężającym naczynia krwionośne. Adrenalina zwęża większość naczyń krwionośnych, szczególnie w obrębie jamy brzusznej i skóry. Wpływ na naczynia mięśni kończyn zależy od zastosowanej dawki. Naczynia mięśni pracujących oraz naczynia płuc i mózgu nie ulegają zwężeniu, naczynia wieńcowe ulegają nawet rozszerzeniu. Jako skutek zwężenia naczyń występuje podniesienie ciśnienia krwi. Właściwość adrenaliny zwężania naczyń wyzyskuje się w leczeniu przy stosowaniu związków miejscowo znieczulających. Zmniejszony dopływ krwi powoduje dłuższe utrzymanie tych związków w miejscu wstrzyknięcia i zapobiega szybszemu ustąpieniu znieczulenia.

Adrenalina jest ciałem bardzo nietrwałym. We krwi i tkankach ulega ona bardzo łatwo rozkładowi i dlatego działanie jej jest tylko krótkotrwałe. Poza tym nie można jej sterylizować.

Stosuje się ją w lecznictwie jako lek naczyniowy, zwłaszcza w postaci dodatku do roztworów ciał miejscowo znieczulających, poza tym jako środek przeciw dychawicy. Może ona być stosowana do tamowania krwotoków oraz w operacjach oczu jako środek anemizujący.

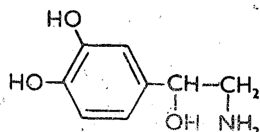
W żadnym razie nie wolno jej stosować dożylnie przy osłabieniu mięśnia sercowego, aby nie narażać serca na zbyt intensywną pracę oraz przy sklerozie naczyń wieńcowych.

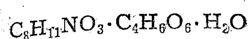
KWAŚNY WINIAN ADRENALINY — *ADRENALINUM BITARTARICUM*

Biały, szarobiały lub lekko-brunatnawo-szary krystaliczny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w 3 częściach wody w temp. 20°, w 520 częściach alkoholu 95°.

Służy do przygotowywania iniekcji. Ma działanie podobne do adrenaliny.

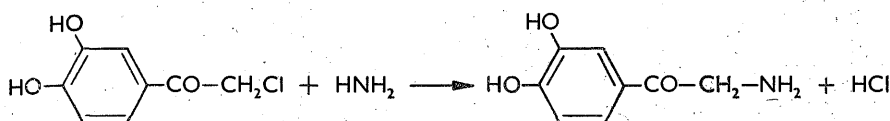
Aktamin. Levophed. Noradrec. Kwaśny winian 1-noradrenaliny. Kwaśny winian 3,4-dwuhydroksyfenyloetanoloaminy.



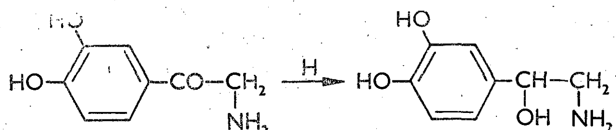

$C_8H_{11}NO_3 \cdot C_4H_6O_6 \cdot H_2O$

Biały, krystaliczny proszek, rozpuszczalny w wodzie, słabo w alkoholu. Temp. topn. 141°.

Levarterenol otrzymuje się przez kondensację chloroacetylopirokatechiny z amoniakiem:

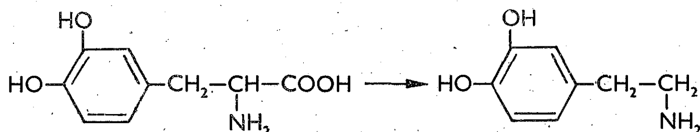


Powstała w tych warunkach aminoacetylopirokatechina poddana redukcji przechodzi w arterenol:

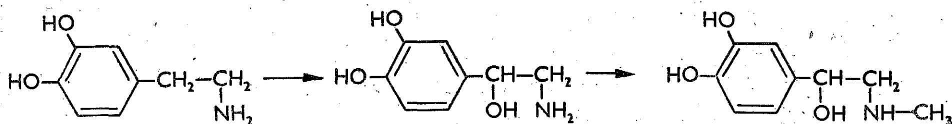


Pod względem działania farmakologicznego na naczynia krwionośne arterenol jest środkiem działającym 1,5 do 2 razy silniej od adrenaliny. Jest to produkt naturalny, występujący w nadnerczu obok adrenaliny. Powstaje on jako produkt przejściowy przy syntezie adrenaliny, która w ustroju przebiega prawdopodobnie w dwóch etapach:

1. Etap pierwszy — dekarboksylacja dwuhydroksyfenyloalaniny (DOPA) pod wpływem fermentu dopadekarboksylazy:



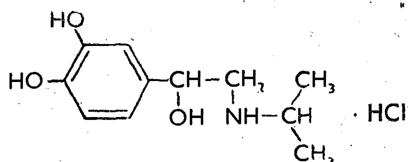
2. Etap drugi — synteza arterenolu i adrenaliny przebiega w nadnerczu. Wytworzona w pierwszym etapie oksytyramina ulega najpierw utlenieniu do arterenolu, a następnie metylowaniu z wytworzeniem adrenaliny:



Arterenol jest zatem hormonem nadnerczy. Wywiera on słabe działanie na przemianę materii, działa silnie kurcząco na naczynia. Stosuje się go w stanach podciśnienia (hipotensyjnych). Dodaje się go również do środków miejscowo znieczulających. Podaje się dożylnie bardzo powoli — 5 mikrogramów na minutę, w dawce od 1 do 10 mikrogramów.

ISOPROTERENOL

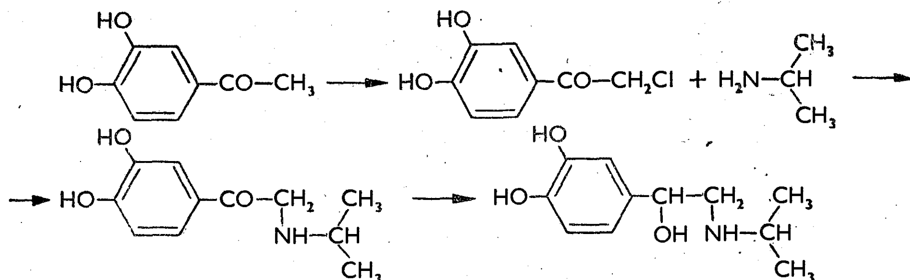
Aludrin. Aleudrin. Isuprel. Isonorin. Euspiran. Neo-Epinin. Norisodrin. Chlorowodorek izopropylonoradrenaliny. Chlorowodorek 3,4-dwuhydroksyfenyloetanoloizopropyloamina.



$C_{11}H_{17}NO_3 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek łatwo rozpuszczalny w wodzie. Temp. topn. 158—165° (rozkład).

Izoproterenol otrzymuje się z 3,4-dwuhydroksyacetofenonu, który przeprowadza się w chloropochodną, a następnie działaniem izopropyloaminy i katalityczną redukcję powstałej pochodnej do izoproterenolu:



Porównawcze działanie farmakodynamiczne adrenaliny, noradrenaliny i izopropylonoradrenaliny wykazuje, że w podniesieniu ciśnienia krwi noradrenalina działa silniej od adrenaliny. W rozszerzaniu oskrzeli izopropylonoradrenalina działa trzykrotnie silniej od adrenaliny; noradrenalina 60 razy słabiej od adrenaliny: izopropylonoradrenalina → adrenalina → → noradrenalina.

Adrenalina działa silniej na naczynia aniżeli noradrenalina. Izopropylonoradrenalina nie działa tak: adrenalina → noradrenalina → izopropylonoradrenalina.

Działanie hiperglikemiczne adrenalina wykazuje najsilniejsze. Jej działanie jest 6 razy silniejsze od noradrenaliny i 170 razy silniejsze od izopropylonoradrenaliny: adrenalina → noradrenalina → izopropylonoradrenalina.

Adrenalina ma właściwości broncholityczne. Działanie to wzmaga się znacznie przez zastąpienie grupy metylowej przy atomie azotu grupami etylową, propylową lub izopropylową. Izoproterenol (izopropylonoradrenalina) działa 5 do 10 razy silniej w tym kierunku od adrenaliny. Większość jednak tych pochodnych wywołuje objawy uboczne, jak niepokój, bicie serca, podniesienie częstotliwości pulsu.

Lewoskrętne odmiany adrenaliny i noradrenaliny działają dwukrotnie silniej aniżeli ich racematy. Izoproterenol ma również jeden atom węgla asymetrycznego, a więc związek ten występuje również w odmianach optycznych. Odmiana lewoskrętna została wprowadzona do lecznictwa jako:

ISOLEVIN

l-Izopropylonoradrenalina.

Postać ta działa dwukrotnie silniej od racematu i wskutek tego ten sam efekt terapeutyczny osiąga się za pomocą połowy dawki izoproterenolu, nie wywołuje prawie wcale objawów działania ubocznego.

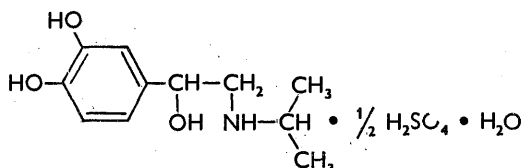
Izoproterenol, tak samo jak izolevin, stosowany jest w leczeniu astmy. Izolevin stosowany jest w lecznictwie w postaci soli: kwaśnego winianu.

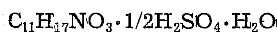
Izoproterenol podaje się podjęzykowo w dawce 10 mg co 4 godziny; podaje się go również drogą inhalacji w dawce 0,25 mg.

W lecznictwie stosowany jest również w postaci soli kwasu siarkowego:

SIARCZAN IZOPROTERENOLU

Siarczan aleudryny. *Isopronalinae sulphas.*

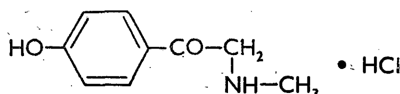



$C_{11}H_{17}NO_3 \cdot 1/2H_2SO_4 \cdot H_2O$

Bezbarwny, krystaliczny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w 4 częściach wody, prawie nie rozpuszcza się w spirytusie 95°, chloroformie i eterze. Temp. topn. 128° z rozkładem.

ADRENALON — *ADRENALONUM*

Keprine. Stipnon. Stryphnon. Metyloaminoacetopirokatechina. 3,4-Dwuhydroksyfenylometyloaminometyloketon.




$C_9H_{11}NO_3 \cdot HCl$

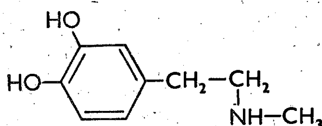
Biały krystaliczny proszek słabo rozpuszczalny w wodzie. Temp. topn. 235—236°.

Otrzymuje się go jako produkt przejściowy przy wyrobie adrenaliny. Jest to związek o podobnym do adrenaliny, lecz słabszym działaniu, trwającym 2 do 3 godzin.

Adrenalon stosowany jest przy krwawieniach. W tym celu używa się gazę przepojoną roztworem adrenalonu w takim stosunku, aby na 1 cm^2 przypadło 0,3 mg. Stosuje się go w postaci proszków 5%, maści 3%, czopków 3%.

EPININA — *EPININ*

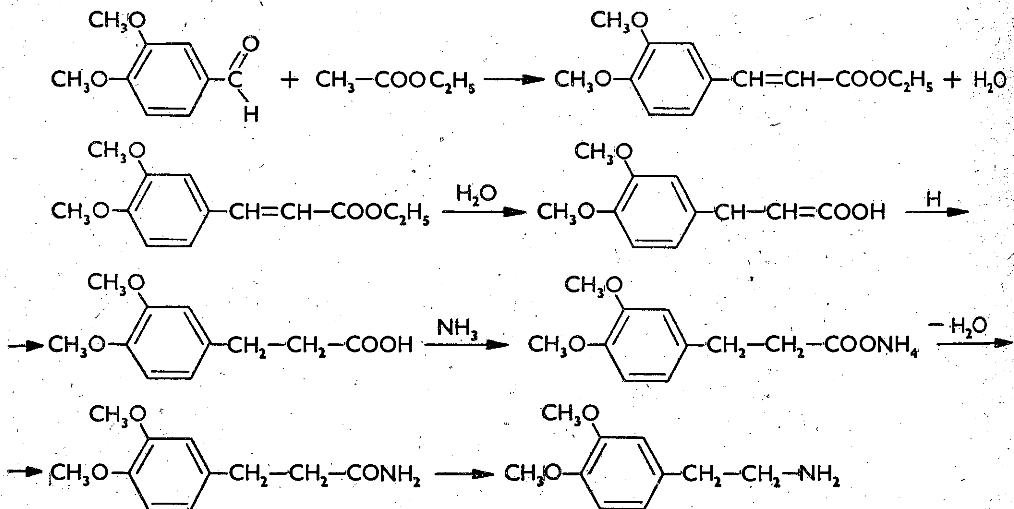
Metyloaminoetylopirokatechina. 3,4-Dwuhydroksyfenylometyloaminoetan.



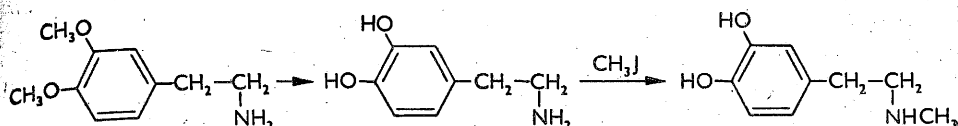
$C_9H_{13}NO_2$

Biały krystaliczny proszek o temp. topn. 188 — 189°.

Związek ten otrzymuje się z aldehydu weratrowego, który kondensuje się z octanem etylowym. Powstały ester etylowy kwasu 3,4-dwumetoksycynamonowego poddaje się hydrolizie, a następnie redukcji. W ten sposób otrzymuje się kwas 3,4-dwumetoksyfenylopropionowy, który przeprowadza się w sól amonową i przekształca w amid przez łagodne ogrzewanie:



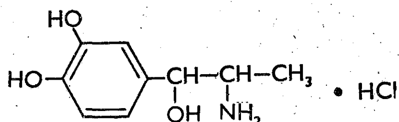
Amid ten za pomocą metody odbudowy podchlorynowej Hoffmanna przeprowadza się w homoweratryloaminę, która metylowana jodkiem metylu daje epininę:



Jest to lek o działaniu zwężającym naczynia *(vasoconstrictor)*, stosowany przy chorobach śluzówki nosa. Podaje się go przez inhalacje nosowe.

KOBEFRYNA — *COBEFRINUM*

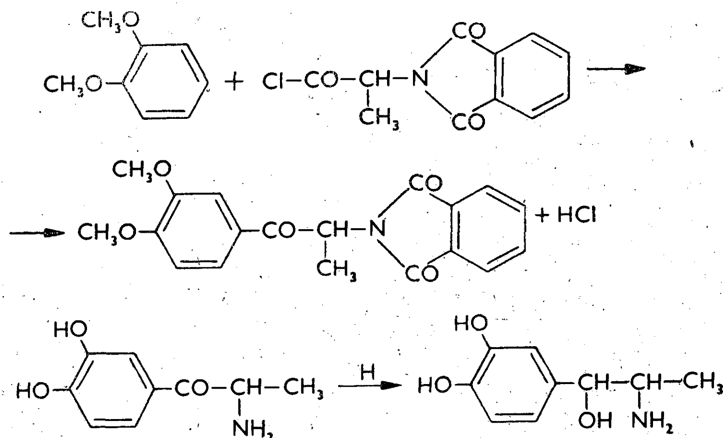
Corbasil. Homoarterenol. Nor-homoepinefrin. Chlorowodorek dl-1(3,4-dwuhydroksyfenylo)-2-aminopropan-1-olu. (FP III).



$C_9H_{13}NO_3 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, słabo w spirytusie 95°; nie rozpuszcza się w eterze, chloroformie i benzenie. Temp. topn. 168 — 171,5°. Roztwór kobefryny wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ — 30 do — 33,4°.

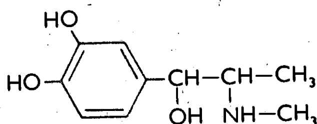
Otrzymuje się kobefrynę metodą przypominającą proces firmy Meister, Lucius i Brüning przy syntezie adrenaliny. Polega ona na kondensowaniu weratrolu z chlorkiem ftalimidopropionylowym. Po zhydrolizowaniu kwasem solnym i odmetylowaniu otrzymaną pochodną ketonową poddaje się redukcji katalitycznej:



Chlorowodorek powstałej zasady stosowany jest w lecznictwie pod nazwą Corbasil. Związek ten jest optycznie czynny. Jego prawoskrętny izomer jest znacznie słabszy w działaniu biologicznym aniżeli izomer lewoskrętny. Kobefryna jest 4 do 5 razy mniej toksyczna niż adrenalina. Stosowana bywa jako dodatek do leków miejscowo znieczulających.

DWUHYDROKSYEFEDRYNA

1-(3,4-Dwuhydroksyfenylo)-1-hydroksy-2-metyloaminopropan.

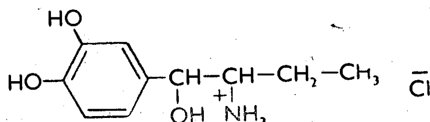


$C_{10}H_{15}NO_3$

Związek ten ma działanie podobne do adrenaliny, przede wszystkim wyraźnie tu występują właściwości broncholityczne. Wchodzi on w skład preparatu ASPASAN, stosowanego w leczeniu astmy.

BUTANEFRYNA — *BUTANEPHRIN*

Etylonoradrenalina. dl-1-(3,4-Dwuhydroksyfenylo)-2-aminobutanol.

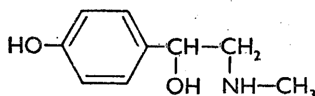


$C_{10}H_{15}NO_3 \cdot HCl$

Jest to lek o właściwościach rozszerzania oskrzeli. Stosuje się go w leczeniu astmy. Działa podobnie do adrenaliny, lecz o połowę słabiej.

SYMPATOL

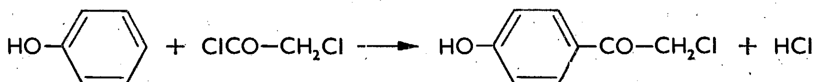
Analeptin. Oxedrin. Para-Sympatol. Synephrin. Vasoton. Winian p-hydroksyfenyloetanolometyloaminy.



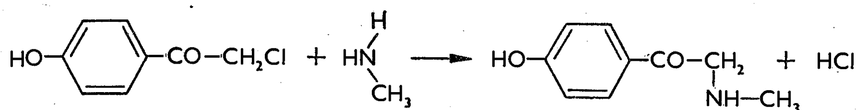
$C_9H_{13}NO_2$

Biały, krystaliczny, higroskopijny proszek, rozpuszczalny w wodzie. Temp topn. 154°.

Otrzymuje się go działaniem fenolu na chlorek chloroacetylowy w obecności chlorku glinowego. W reakcji tej powstaje p-hydroksychloroacetofenon:



Na otrzymany keton działa się metyloaminą w roztworze wodno-alkoholowym. Wytrąca się powoli chlorowodorek p-hydroksymetyloaminoacetofenon:



Katalityczna redukcja przeprowadza keton w odpowiedni alkohol-sympatol.

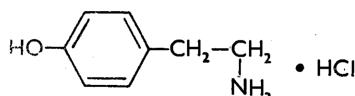
Pod względem farmakodynamicznym sympatol ma jakościowo podobne działanie jak adrenalina. Pod względem ilościowym jego działanie jest jednak około 50-krotnie słabsze i jest on około 10-krotnie mniej toksyczny. Poza tym jest on znacznie trwalszy od adrenaliny i wskutek tego działanie jego trwa dłużej.

Stosuje się go przy osłabieniu krążenia i przy zapaści. Podaje się go doustnie w dawce 0,02 do 0,2 g 3 do 5 razy dziennie.

Optyczny izomer lewoskrętny jest sześciokrotnie silniejszy w działaniu od izomeru prawoskrętnego.

TYRAMINA

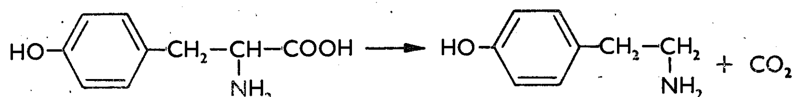
Systogen. Tokosin. Uteramin. Norden. Analat. Vasocardiol. Chlorowodorek p-hydroksyfenyloetyloaminy.



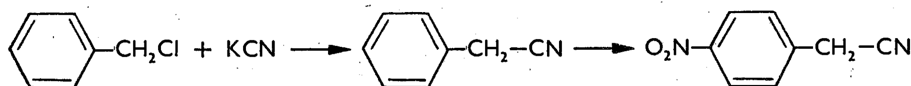
$C_8H_{11}NO \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek rozpuszczalny w wodzie i alkoholu. Temp. topn. 280°.

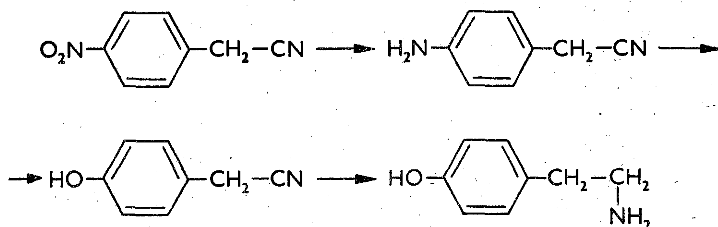
Związek ten występuje w sporyszu, powstaje też przy działaniu niektórych bakterii na aminokwas tyrozynę:



Syntetycznie otrzymuje się go z chlorku benzylu działaniem cyjanku potasowego. Powstały nitryl kwasu fenylooctowego poddany nitrowaniu przyłącza grupę nitrową w pozycji para:



Po zredukowaniu nitropochodnej dwuazuje się ją i dodaje wrzącej wody. W ten sposób otrzymuje się nitryl kwasu p-hydroksyfenylooctowego, który redukowany alkoholem i sodem daje tyraminę:



Działanie tyraminy jest podobne do adrenaliny. Jest ono jednak znacznie słabsze, wolniejsze i trwa dłużej. Tyramina na ogół kurczy mięśnie gładkie. Na macicę ciężarną wywiera działanie kurczące. Skurcze są krótkotrwałe i następują często po sobie. Z tego powodu tyraminę używano w położnictwie.

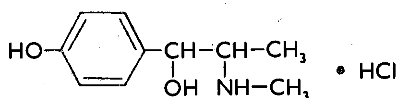
Preparatem stosowanym w praktyce ginekologicznej jest:

TENOZYNA

Mieszanina tyraminy i histaminy, która w tym przypadku wzmaga działanie tyraminy.

SUPRIFEN

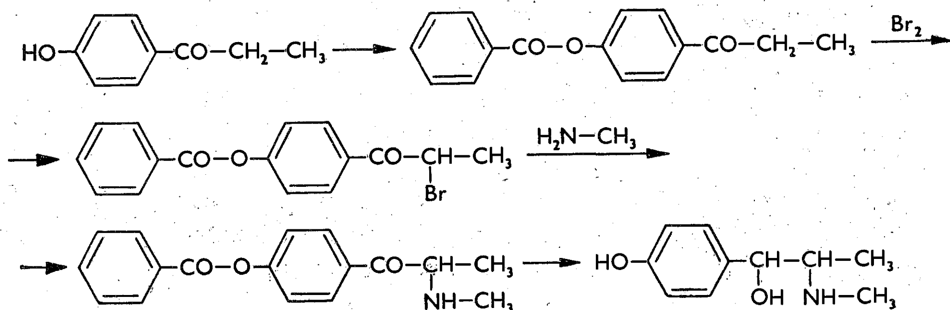
Epifen. Metylosympatol. Chlorowodorek dl-1-(p-hydroksyfenylo)-2-metyloaminopropanolu.



$C_{10}H_{15}NO_2 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek rozpuszczalny w 3 częściach wody, w 5 częściach gliceryny, w 10 częściach alkoholu. Trudno rozpuszcza się w acetonie i alkoholu absolutnym. Temp. topn. 203 — 205° z rozkładem.

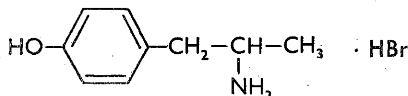
Otrzymuje się go z etylohydroksyfenyloketonu, który po uprzednim estryfikowaniu kwasem benzoesowym poddaje się bromowaniu. Otrzymaną pochodną poddaje się działaniu metyloaminy, a następnie redukuje. Po odbenzoilowaniu otrzymuje się suprifen:



Jest to związek mniej toksyczny, a bardziej skuteczny od efedryny. Rozszerza oskrzela słabiej od adrenaliny. Stosuje się go w przypadku obniżenia ciśnienia krwi i w zapaści. Podaje się go domięśniowo lub podskórnie, rzadziej dożylnie.

HYDROXYAMPHETAMIN

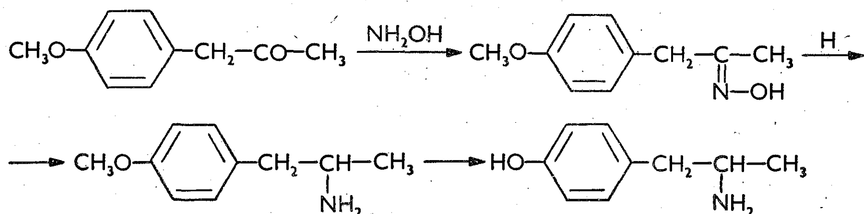
Bromowodorek hydroksyamfetaminy. Paredrin. Bromowodorek 1-(p-hydroksyfenylo)-2-aminopropanu.




$C_9H_{13}NO \cdot HBr$

Biały krystaliczny proszek. Roztwory wodne hydroksyamfetaminy mają odczyn słabo kwaśny, pH około 5. Rozpuszcza się w około 1 części wody, w około 2,5 częściach alkoholu. Słabo rozpuszcza się w chloroformie, prawie nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 189 — 192°.

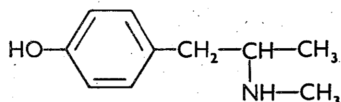
Otrzymuje się go z ketonu 4-metoksybenzylometylowego działaniem hydroksylaminy. Powstały 4-metoksybenzylometyloketoksym, poddany redukcji przechodzi w odpowiednią aminę, która po zhydrolizowaniu daje hydroksyamfetaminę.

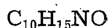


Jest to związek bardziej trwały niż adrenalina. Podnosi ciśnienie krwi. Stosuje się go w okulistyce jako mydriatyk nie działający na ciśnienie śródgałkowe. Podaje się w postaci 1% roztworu w dawce 1 do 2 kropli.

PHOLEDRIN

Paredrinol. Pholeton. Prometin. Veritol. Pressitan. 2-(p-hydroksyfenylo)-N-metyloizopropyloamina.




$C_{10}H_{15}NO$

Bezbarwne kryształy trudno rozpuszczalne w wodzie i chloroformie. Rozpuszcza się w alkoholu i rozcieńczonym ługu sodowym. Temp. topn. 162 — 163°.

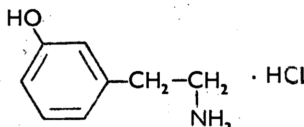
Otrzymuje się go w podobny sposób jak suprifen, redukcję prowadzi się jednak dalej aż do przeprowadzenia grupy —CO— w grupę $—CH_2—$.

Pod względem działania farmakodynamicznego foledrin zajmuje pośrednie miejsce pomiędzy adrenaliną a efedryną. Jest mniej toksyczny od adrenaliny, podnosi ciśnienie krwi, trwające dłużej niż po adrenalinie; jest około 7 razy aktywniejszy od efedryny.

Stosuje się go przy obniżonym ciśnieniu lub przy zapaści. Jest on również mydriatykiem, nie podnosi jednak ciśnienia śródgałkowego. Do leków miejscowo znieczulających nie dodaje się go.

NOVADRAL

Novodral. Chlorowodorek dl-1-(3-hydroksyfenylo)-2-aminoetanolu.

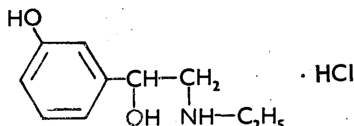



$C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$

Lek stosowany w stanach zapaści, w zatruciach narkotykami.

EFFORTIL

Chlorowodorek 1-(3-hydroksyfenylo)-1-hydroksy-2-etyloaminoetanu.

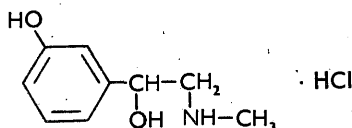



$C_{10}H_{15}NO_2 \cdot HCl$

Stosuje się go przy hipotonii, przy obniżeniu ciśnienia krwi, w przypadkach zatrucia. Podaje się go doustnie w dawce 0,005 do 0,01 g kilka razy (3 do 6) dziennie.

ADRIANOL

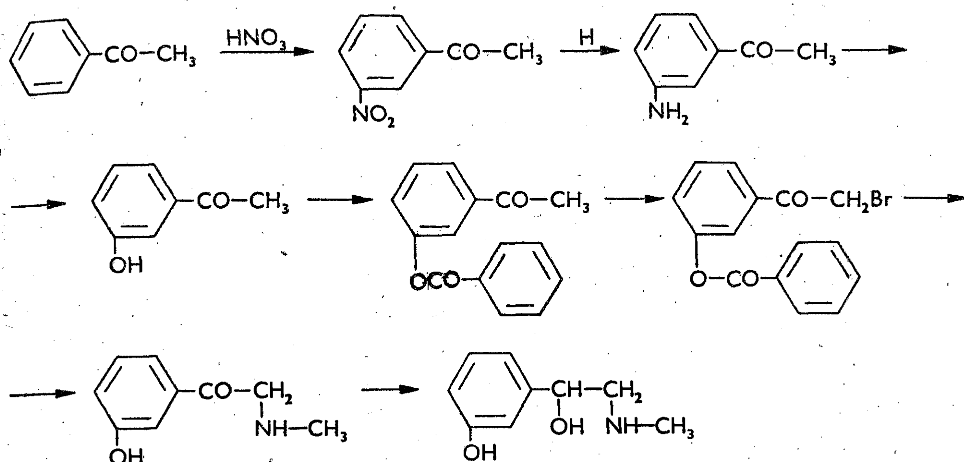
Mezaton. Neosynephrin. Phenylephrin. Meta-sympatol. Chlorowodorek 1,1-(3-hydroksyfenylo)-2-metyloaminoetanolu.




$C_9H_{13}NO_2 \cdot HCl$

Białe kryształki bez zapachu, o gorzkim smaku, rozpuszczalne w wodzie i alkoholu. Temp. topn. 139 — 143°.

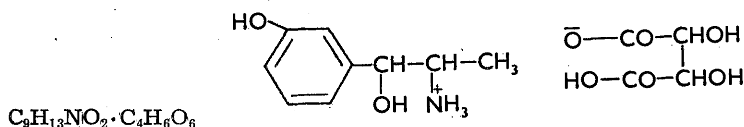
Otrzymuje się go z acetofenonu, który nitrowany mieszaniną kwas siarkowy- kwas azotowy w temp. —5° przechodzi w m-nitroacetofenon. Redukcja otrzymanego nitrozwiązku, następnie dwuazowanie z zagotowaniem daje m-hydroksyacetofenon. Grupę wodorotlenową estryfikuje się chlorkiem benzoilu, a otrzymany produkt po bromowaniu przeprowadza się działaniem metyloaminy i następną redukcją w adrianol:



Stosuje się go w rinolaryngologii jako lek zwężający naczynia śluzówek nosa.

METARAMINOL

Aramine. Kwaśny winian 1,1-(3-hydroksyfenylo)-2-aminopropanolu.



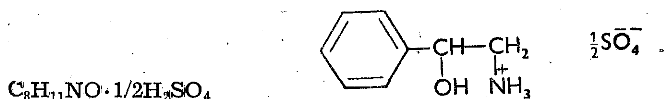
$C_9H_{13}NO_2 \cdot C_4H_6O_6$

Biały krystaliczny proszek praktycznie bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w alkoholu, dobrze w wodzie. 1% wodny roztwór jest kwaśny, jego pH wynosi 3,0 do 4,0

Silny środek zwężający naczynia, o działaniu długotrwałym. Stosowany w rinolaryngologii. Podaje się go wówczas w postaci 0,25% roztworu.

APOPHEDRIN

Phenyletanolamin. Siarczan dl-1-fenylo-2-aminoetanolu.

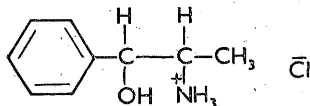


$C_8H_{11}NO \cdot 1/2H_2SO_4$

Stosuje się w zaburzeniach krążenia przy zatruciach.

PROPADRIN

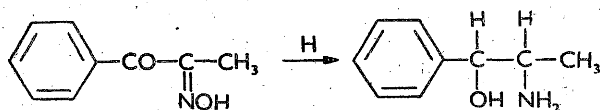
Corydrane. Mydriatin. Phenylpropanolamin. dl-Nor-Ephedrin. Chlorowodorek dl-fenylo-2-aminopropanolu.



$C_9H_{13}NO \cdot HCl$

Ciało stałe o temp. topn. 194°. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu; nie rozpuszcza się w chloroformie, eterze i benzenie. Z chlorkiem żelazowym daje żółte zabarwienie.

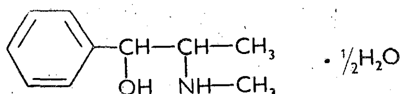
Otrzymuje się go z izonitrozopropiofenonu przez redukcję stopem Raneya i sodą kaustyczną:



Propadrin stosowany jest jako lek zwężający naczynia w chorobach nosa. Stosuje się go w leczeniu dychawicy oskrzelowej. Podaje się go wówczas doustnie w dawce 25 do 50 mg.

EFEDRYNA — *EPHEDRINUM*

1-α-Hydroksy-β-metyloaminopropylobenzen. 1-Fenylo-2-metyloaminopropanol.



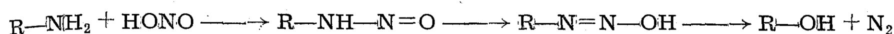
$C_{10}H_{15}NO \cdot {}^1/_2H_2O$

Bezbarwne, pryzmatyczne kryształy układu heksagonalnego, bez zapachu lub o słabym nieprzyjemnym zapachu. Smak gorzki. Rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, eterze i chloroformie, przy czym roztwory chloroformowe są mętne wskutek wydzielania się wody krystalizacyjnej.

Efedryna jest alkaloidem wyodrębnionym z rośliny *Ephedra sinensis* „Ma-Huang" w r. 1885 przez Hamanashi i Nagai. Wzór strukturalny efedryny został ustalony na podstawie następujących reakcji:

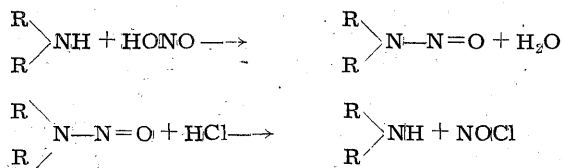
Obecność drugorzędowej grupy aminowej alifatycznej związanej z rodnikiem metylowym wykazał Ladenburg na podstawie reakcji z kwasem azotawym — powstaje odpowiednia nitrozoamina, która ogrzewana z kwasem solnym przechodzi w metyloaminę. Aminy pierwszorzędowe, drugorzędowe i trzeciorzędowe zachowują się różnie wobec kwasu azotowego. Aminy pierwszorzędowe mianowicie tworzą alkohole pierwszorzędowe. Jako produkt przejściowy powstaje w tym przypadku nietrwały zwią-

zek: nitrozo-alkilo-amina. Ze związku tego powstaje również nietrwały wodorotlenek dwuazowy, który ostatecznie rozpada się do alkoholu:



$$R{-}NH_2 + HONO \longrightarrow R{-}NH{-}N{=}O \longrightarrow R{-}N{=}N{-}OH \longrightarrow R{-}OH + N_2$$

Aminy drugorzędowe pod działaniem kwasu azotawego przekształcają się w nierozpuszczalne żółte nitrozoaminy, które ogrzewane z kwasem solnym lub innym silnym kwasem regenerują aminy drugorzędowe:



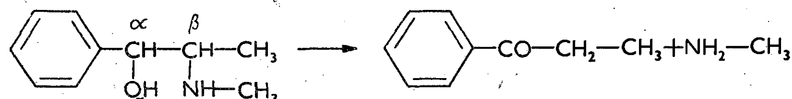
Aminy drugorzędowe pod działaniem kwasu azotawego przekształcają, reagują albo reagują bardzo wolno. Otrzymanie więc nitrozozwiązku z kwasem azotawym w przypadku efedryny jest wystarczającym dowodem obecności w jej cząsteczce aminy drugorzędowej.

Przez utlenianie efedryny nadmanganianem potasowym otrzymuje się kwas benzoesowy, co dowodzi, że zawiera ona w swej cząsteczce pierścień aromatyczny.

Obecność grupy alkoholowej wykrywa się za pomocą estryfikacji, np. benzoilowania.

Związki, mające w swej cząsteczce w położeniu α do pierścienia aromatycznego grupę wodorotlenową, a w położeniu β grupę aminową, przy ogrzaniu ulegają tzw. odszczepieniu hydraminowemu. Przebiega ono w ten sposób, że atom azotu odczepia się od α-atomu węgla i daje odpowiednią aminę. Grupa alkoholowa przechodzi wówczas w grupę karbonylową.

W przypadku efedryny otrzymujemy fenyloetyloketon i metyloaminę:



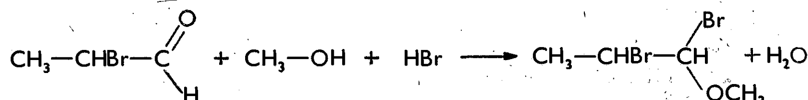
Na podstawie tych badań ustalono wzór dla efedryny, który następnie został potwierdzony drogą syntezy.

Obecnie efedrynę otrzymuje się albo przez ekstrakcję z surowca roślinnego, albo też syntetycznie. Syntez efedryny jest kilka:

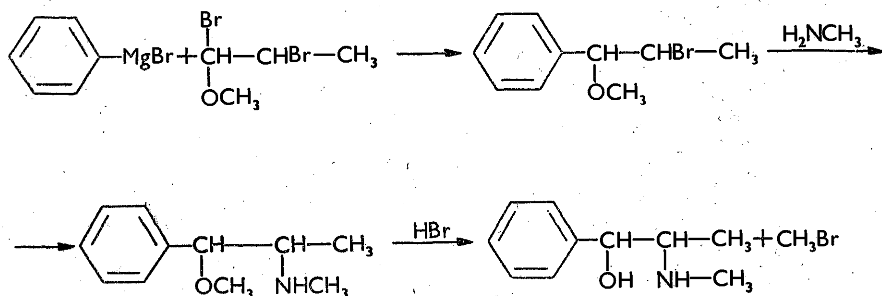
1. Synteza Spätha i Göhringa. Produktem wyjściowym w tej syntezie jest aldehyd bromopropionowy, otrzymany działaniem bromu na propanal:



Powstały aldehyd pod wpływem alkoholu metylowego nasyconego bromowodorem przekształca się w 1,2-dwubromo-1-metoksypropan:



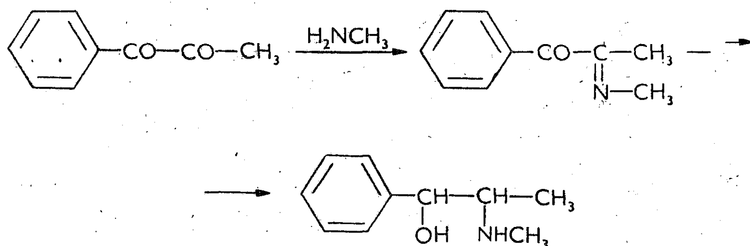
Działaniem bromku fenylomagnezowego na powyższy związek, a następnie przez ogrzanie z metyloaminą otrzymuje się racemiczną pseudoefedrynę o temp. topn. 118°.



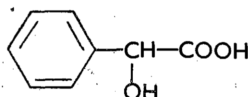
Otrzymany produkt rozszczepia się za pomocą kwasu winowego na pseudoefedrynę prawą i lewą. Przekształcenie pseudoefedryny w efedrynę dokonuje się przez ogrzewanie z 25% kwasem solnym w zatopionych rurach.

Syntetyczna lewoskrętna efedryna jest identyczna z efedryną naturalną.

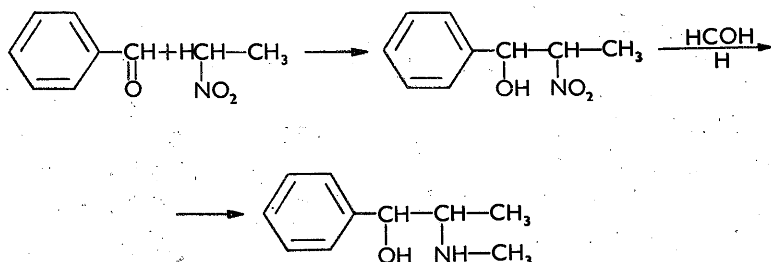
2. S y n t e z a M a n s k e g o i J o h n s o n a. W procesie tym, polegającym na różnej zdolności addycyjnej obu grup ketonowych u aryloalkilodwuketonów oraz na katalitycznej redukcji powstałego oksymu fenylometylo-α-dwuketonu, poddaje się ten keton działaniu metyloaminy. Powstaje racemiczna efedryna:



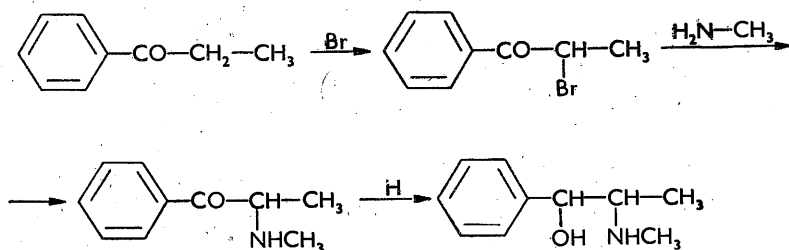
Rozszczepienie postaci prawoskrętnej i lewoskrętnej odbywa się za pomocą kwasu migdałowego:



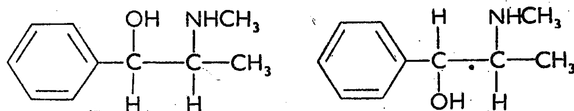
3. Synteza Nagai i Kanao. Synteza ta polega na działaniu nitrometanem na aldehyd benzoesowy. Otrzymaną pochodną redukuje się cynkiem w obecności kwasu octowego i aldehydu mrówkowego i przeprowadza w pochodną aminową:



4. Synteza Eberharda i Fourneau. W metodzie tej wychodzi się z etylofenyloketonu, który poddaje się bromowaniu, a następnie działaniem metyloaminy przekształca się w metyloaminoetylofenyloketon, który redukowany przechodzi w pseudoefedrynę i w efedrynę:



Efedryna zawiera w swojej cząsteczce dwa atomy węgla asymetrycznego, może przeto występować w czterech odmianach optycznych: efedryna prawo- i lewoskrętna oraz pseudoefedryna prawo- i lewoskrętna:



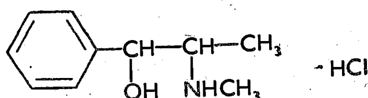
Efedryna w lecznictwie jest stosowana jako środek zwężający naczynia krwionośne, wzmacniający serce, rozszerzający oskrzela i zwężający źrenice. W wielu przypadkach zastępuje adrenalinę, nad którą ma tę przewagę, że jako bardziej trwała w ustroju może być podana *per os*. Specjalnie stosuje się ją w leczeniu dychawicy oskrzelowej.

W lecznictwie efedryna stosowana jest w postaci wolnej zasady, jak również w postaci soli, do których należą:

CHLOROWODOREK EFEDRYNY — *EPHEDRINUM HYDROCHLORICUM*

Ephedrini hydrochloridum. Chlorowodorek fenylometyloaminopropanolu. Ephedrosan. Chlorowodorek 1,1-fenylo-2-metyloaminopropanolu-1. (FP III).

$C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$

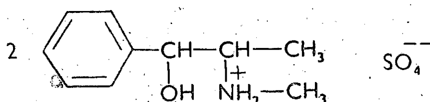


Bezbarwne kryształki lub biały krystaliczny proszek bez zapachu, o słonawo-gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 4 częściach wody, w 25 częściach spirytusu. Nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 183 — 187°.

Otrzymuje się go metodą Eberharda-Fourneau.

SIARCZAN EFEDRYNY — *EPHEDRINUM SULFURICUM*

$(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4$



Białe drobne kryształy lub proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w 1,3 częściach wody i w około 90 częściach alkoholu. Efedryna jest wrażliwa na działanie światła.

Efedrynę podaje się doustnie lub podskórnie w dawkach 0,025—0,05, a nawet do 0,1 g.

Syntetycznie otrzymany racemiczny chlorowodorek efedryny stosowany jest w lecznictwie jako:

CHLOROWODOREK EFEDRYNY RACEMICZNEJ — *EPHEDRINUM HYDROCHLORICUM RACEMICUM*

Ephetonin. Racedrin. Chlorowodorek racemicznego dl-1-fenylo-2-metyloamino-propanolu. (FP III).

Bezbarwne kryształki lub biały krystaliczny proszek bez zapachu, o słonawo-gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 4 częściach wody, w 25 częściach spirytusu. Nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 183—187°.

Otrzymuje się ją metodą Eberharda-Fourneau.

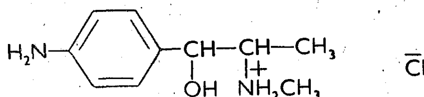
Efetonina ma takie samo działanie jak efedryna, lecz znacznie słabsze.

Do pochodnych efedryny zaliczyć należy:

EFETONAL — *EPHETONAL*

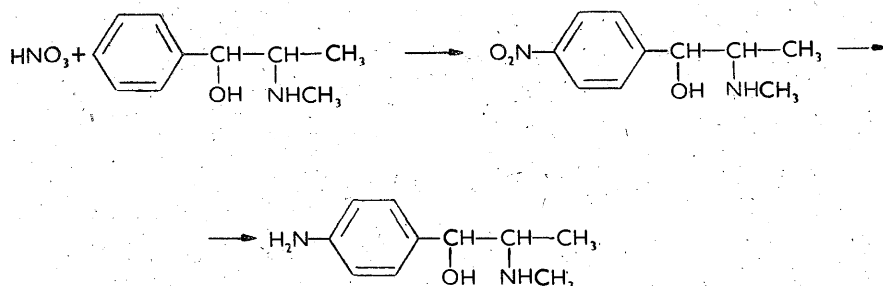
p-Aminoefetonina. 1-p-Aminofenylo-1-hydroksy-2-metyloaminopropan. Chlorowodorek p-aminofenylometyloaminopropanolu.

$C_{10}H_{16}N_2O \cdot HCl$



Biały, o słabym żółtawym odcieniu krystaliczny proszek. Rozpuszcza się w 3 częściach wody, w 75 częściach alkoholu. Temp. topn. 175°.

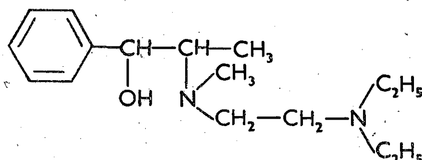
Produkt ten otrzymuje się przez nitrowanie efetoniny, a następnie przez redukcję powstałej pochodnej. W tym celu efetoninę poddaje się działaniu stężonego kwasu azotowego lub mieszaniny równych części kwasu azotowego i kwasu siarkowego 66°Bé. Reakcję prowadzi się w temp. 20°. Grupa nitrowa przyłącza się do pierścienia w położeniu para, nie utleniając drugorzędowej grupy alkoholowej. Otrzymaną nitropochodną redukuje się strumieniem wodoru w temp. 40—50° wobec palladu jako katalizatora:



Jest to namiastka efetoniny. Może być podawana doustnie. Wzmaga ciśnienie krwi, wzmacnia serce i uaktywnia oddychanie. Jest bardziej aktywna niż efedryna, lecz mniej toksyczna.

ISALON

Dwuetyloaminoetyloefedryna.

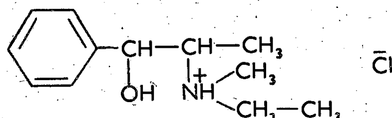


$C_{16}H_{28}N_2O$

Związek ten ma intensywne działanie rozszerzające oskrzela. Wykazuje on również słaby efekt analgetyczny.

NETAMINA — *NETHAMINE*

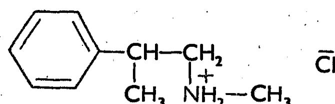
Chlorowodorek 1-N-etyloefedryny. Chlorowodorek 1,1-fenylo-2-metyloetyloaminopropanolu.



$C_{12}H_{19}NO \cdot HCl$

Lek stosowany przy astmie, działa rozszerzająco na oskrzela.

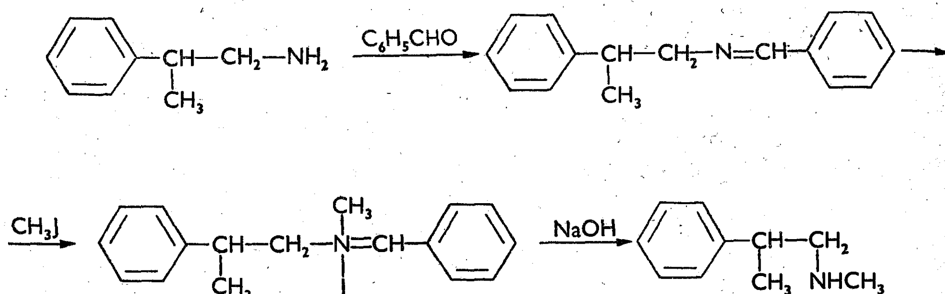
Vonedrin. dl-1-Metyloamino-2-fenylopropan.



$C_{10}H_{15}N \cdot HCl$

Bezbarwny lub bladożółty płyn. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu, słabo w wodzie. Roztwory wodne są alkaliczne. Temp. wrzenia 205 — 210°.

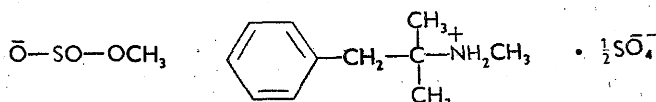
Otrzymuje się ją przez kondensację 2-fenylopropyloaminy z aldehydem benzoesowym. Otrzymaną zasadę Schiffa metyluje się jodkiem metylu, następnie hydrolizuje:



Jest to produkt lotny, stosowany w postaci inhalacji do zwężania naczyń nosa. Dawka do inhalacji — 250 mg.

WIAMINA — *WYAMINE*

Viamina. *Mephentermine sulfate.* Siarczan mefenterminy. Mephine. Siarczan 1-fenylo-2-metylo-2-metyloaminopropanu.



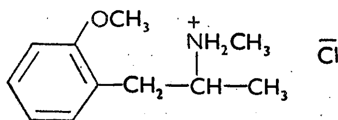
$(C_{11}H_{17}N)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w 20 częściach wody. Roztwory wodne mają odczyn słabo kwaśny, pH około 6. Rozpuszcza się w 150 częściach spirytusu. Praktycznie nie rozpuszcza się w chloroformie.

Związek ten nie zawiera w swojej cząsteczce asymetrycznego węgla, nie ma więc odmian optycznych. Zwęża naczynia krwionośne obwodowe i dlatego podnosi ciśnienie krwi. Działanie to jest długotrwałe. Stosuje się go przy alergicznych i infekcyjnych chorobach nosa. Podaje się domięśniowo lub dożylnie w dawce 20 mg.

METOKSYFENAMINA

Orthoxin. Chlorowodorek dl-1-(o-metoksyfenylo)-2-metyloaminopropanu.



$C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$

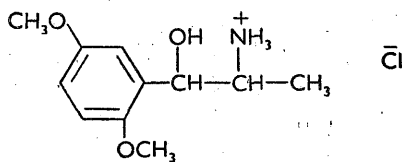
Biały krystaliczny proszek, bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 5% wodny roztwór jest słabo kwaśny, pH 5,3 do 5,7.

Lek ten ma działanie rozszerzające naczynia i oskrzela. Stosowany jest w leczeniu astmy. Ma on słabe działanie przeciwhistaminowe.

Podaje się go doustnie w dawce 50 do 100 mg co 3 lub 4 godziny.

METOKSAMINA — *METHOXAMINE*

Vasoxyl. Vasoxine. Vasylox. Chlorowodorek dl-1-(2,5-dwumetoksyfenylo)-2-aminopropanu.



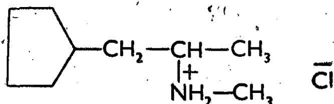
$C_{11}H_{17}NO_3 \cdot HCl$

Bezbarwne lub białe płytki albo biały krystaliczny proszek bez zapachu lub o słabym zapachu. Rozpuszcza się w 2,5 częściach wody, w około 12 częściach alkoholu. Prawie nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 212 — 216°. Roztwory wodne są kwaśne wobec lakmusu, ich pH około 5.

Jest to amina sympatykomimetyczna o właściwościach podnoszenia ciśnienia krwi i zwężania naczyń obwodowych. Związek ten nie ma działania pobudzającego centralnie. Stosuje się go głównie w chirurgii do utrzymania ciśnienia tętniczego, zwłaszcza podczas znieczulenia rdzeniowego. Używa się go przy zapaści pooperacyjnej. Jest przeciwwskazany przy uszkodzeniu naczyń wieńcowych oraz przy nadciśnieniu. Podaje się go domięśniowo w dawce 15 mg, dożylnie w dawce 5 mg.

CLOPANE

Chlorowodorek cyklopentaminy. Chlorowodorek 1-cyklopentylo-2-metyloaminopropanu.

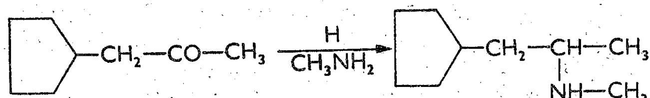


$C_9H_{19}N \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek o gorzkim smaku i charakterystycznym łagodnym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Roztwór wodny 1% jest prawie obojętny, jego pH około 6,2.

Związek ten ma działanie zwężające naczynia i działa podobnie do efedryny. Na ośrodkowy układ nerwowy wywiera on jednak tylko słabe działanie pobudzające. Podany doustnie działa skuteczniej od efedryny. Podaje się go w chorobach nosa. Stosuje się wówczas 0,5% roztwór. Jako czynnik działający na naczynia podczas znieczulenia rdzeniowego podaje się go w dawce 25 mg w postaci 1% roztworu.

Otrzymuje się go przez redukcję i aminowanie cyklopentyloacetonu za pomocą niklu Raneya w temp. 150° i 200 atm. w obecności metyloaminy:



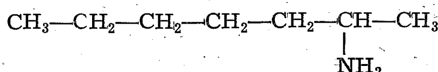
Sympatykomimetyki, pochodne fenyloetyloaminy, mają różne właściwości farmakodynamiczne, zależnie od ilości grup wodorotlenowych, występujących w pierścieniu benzenowym:

1. Związki o dwóch grupach wodorotlenowych działają rozszerzająco na oskrzela, mają one również właściwości miejscowo-znieczulające.
2. Związki o jednej grupie wodorotlenowej działają pobudzająco na krążenie.
3. Związki pozbawione grup wodorotlenowych działają pobudzająco centralnie i zwężają naczynia.

Do grupy sympatykomimetyków należą również związki o odmiennej budowie chemicznej. Do takich związków należą aminy alifatyczne.

TUAMINOHEPTAN

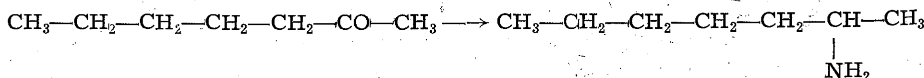
Tuamina. 1-Metyloheksyloamina. 2-Aminoheptan.



$C_7H_{17}N$

Bezbarwny lub bladożółty płyn trudno rozpuszczalny w wodzie, łatwo w alkoholu. Temp. wrzenia 142 — 143°.

Otrzymuje się go przez reduktywne aminowanie 2-heptanonu:

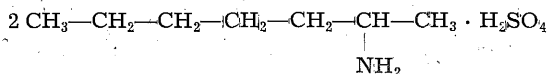


Jest to lek zwężający naczynia, stosowany zamiast efedryny, od której jest około 2 razy silniejszy w działaniu. Stosuje się go w chorobach nosa w postaci inhalacji. U chorych sercowo-naczyniowo stosować należy ostrożnie.

Związek ten w lecznictwie spotykany jest również w postaci soli, do których należy:

SIARCZAN TUAMINOHEPTANU

Siarczan tuaminy. Pacamine. Tonadrin. Heptedrin. Siarczan 1-metyloheksyloaminy.

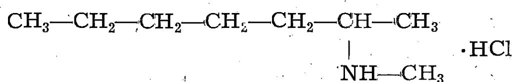


Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie. 1% wodny roztwór jest słabo kwaśny, pH 5,4.

Lek zwężający naczynia krwionośne. W działaniu przewyższa efedrynę (0,5% roztwór odpowiada działaniu 1% roztworu efedryny). Czas działania jest również dłuższy. Stosuje się go w postaci 1% roztworu w rinolaryngologii do hamowania obrzęku śluzówek nosa.

OENETHYL

Chlorowodorek 2-metyloaminoheptanu.

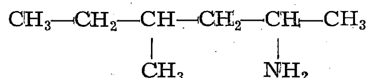


$C_8H_{19}N$

Związek ten, na skutek właściwości podnoszenia ciśnienia krwi, stosowany jest w stanach podciśnienia, zwłaszcza podczas znieczulania rdzeniowego. Podczas podawania wymagane jest kontrolowanie ciśnienia krwi.

FORTHANE

Metyloheksanoamina. 1,3-Dwumetyloamyloamina.

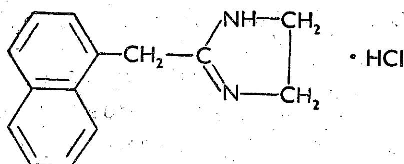


Bezbarwny lub bladożółty płyn o zapachu amoniaku. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu. Temp. wrzenia 130 — 135°.

Stosowany jest tak jak tuamina — do odpęczniania śluzówek nosa. Podaje się w postaci inhalacji.

PRYWINA — *PRIVIN*

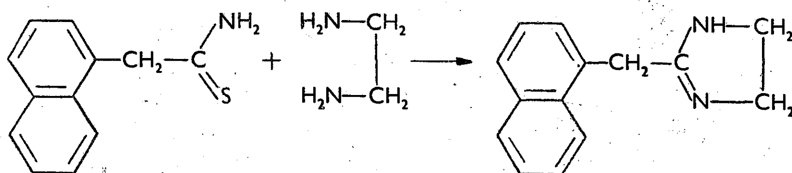
Naphazolin. Sanozin. Chlorowodorek 2-(1-naftylometylo)-imidazoliny.



$C_{14}H_{14}N_2 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. Rozpuszcza się łatwo w wodzie i alkoholu, bardzo słabo w chloroformie, praktycznie nie rozpuszcza się benzenie i eterze. Temp. topn. 258—259°.

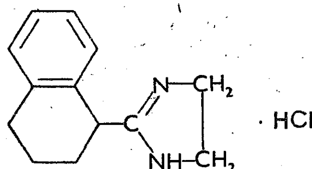
Otrzymuje się go przez ogrzewanie w próżni na łaźni wodnej naftylo-(1)-acetotioamidu z etylenodwuaminą:



Lek ten zwęża naczynia krwionośne w silniejszym stopniu aniżeli adrenalina, a jego działanie trwa dłużej. Stosowany jest w rinolaryngologii, jako środek zmniejszający nabrzmienia śluzówek. Podaje się prywinę w postaci 0,05 do 0,1% roztworu.

TETRAHYDROZOLINE

Tyzine. Chlorowodorek 2-(1,2,3,4-czterohydro-1-naftylo)-2-imidazoliny.

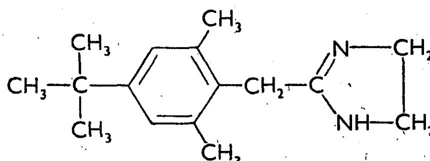


$C_{13}H_{16}N_2 \cdot HCl$

Lek ten budową chemiczną jak i działaniem farmakodynamicznym przypomina prywinę. Stosuje się go do nosa w postaci 0,1% roztworu.

OTRIVIN

2-[4'-Butylo(trzeciorzędowy)-2',6'-dwumetylofenylo)-metyloimidazolina.



$C_{16}H_{23}N_2$

Związek w budowie przypominający prywinę. Zwęża on naczynia śluzówek nosa, tak że przy miejscowym zastosowaniu likwiduje ich obrzęk. Działanie następuje szybko i utrzymuje się długo. Ułatwienie oddychania

przez nos utrzymuje się w ciągu kilku godzin. Stosuje się go przy katarze siennym i przy innych alergicznych zapaleniach śluzówek nosa w postaci kropel.

E. SYMPATYKOLITYKI

Sympatykolitykami nazywano takie leki, które odwracają działanie fizjologiczne wywoływane przez adrenalinę. Na skutek zwężającego działania na naczynia krwionośne adrenalina podnosi ciśnienie krwi. Jeżeli jednak do ustroju wprowadzi się najpierw lek sympatykolityczny, wówczas adrenalina wywoła działanie odwrotne — obniżenie ciśnienia krwi. Obecnie sympatykolitykami nazywamy takie leki, które hamują albo blokują przenoszenie adrenergicznych (sympatycznych) bodźców nerwowych autonomicznego układu nerwowego. Leki te również mogą znosić działanie wprowadzonej do ustroju adrenaliny, wówczas działanie takie nazywamy *adrenolitycznym.* W związku z tym sympatykolityki można podzielić na dwie grupy: 1) działające zarówno sympatykolitycznie, jak i adrenolitycznie; 2) działające tylko adrenolitycznie.

W lecznictwie sympatykolityki znalazły szerokie zastosowanie. Są one stosowane do: 1) obniżania ciśnienia krwi przy nadciśnieniu — hipertonii; 2) rozszerzenia naczyń krwionośnych i zwiększenia przez to ukrwienia w schorzeniach obwodowych naczyń krwionośnych; 3) leczenia różnych schorzeń serca i naczyń.

Do sympatykolityków zalicza się alkaloidy sporyszu, przetrwalnika grzyba *Claviceps purpurea* oraz johimbinę i inne.

W sporyszu stwierdzono obecność szeregu alkaloidów występujących w postaci związków stereoizomerycznych lewoskrętnych i prawoskrętnych. Dotychczas znane alkaloidy stanowią sześć par, należących do trzech grup:

I. Nierozpuszczalne w wodzie:

1. G r u p a e r g o t a m i n y:
   ergotamina — ergotaminina
   ergozyna — ergozynina
2. G r u p a e r g o t o k s y n y:
   ergokrystyna — ergokrystynina
   ergokryptyna — ergokryptynina
   ergokornina — ergokorninina

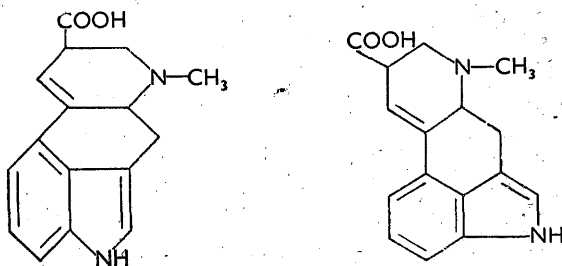
II. Rozpuszczalne w wodzie

3. ergometryna — ergometrynina.

Alkaloidy te występują w surowcu w postaci lewoskrętnej. W podwyższonej temperaturze przekształcają się łatwo w postacie silnie prawoskrętne, farmakologicznie mało czynne. Postacie prawoskrętne otrzymują nazwę przez dodanie „in" do tematu nazwy postaci lewoskrętnej.

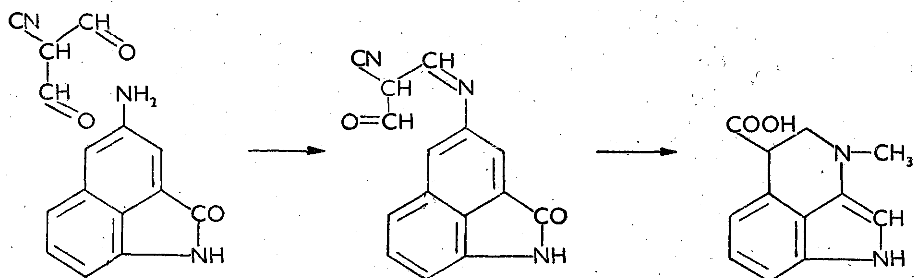
Wspólnym składnikiem wszystkich alkaloidów sporyszu jest jednozasadowy k w a s l i z e r g o w y, zawierający w swojej cząsteczce pierścień chinolinowy i indolowy.

Wzór kwasu lizergowego według Jacobsa i Craiga jest następujący:



Budowę tę potwierdziła synteza kwasu dwuhydrolizergowego, dokonana przez Uhle i Jacobsa.

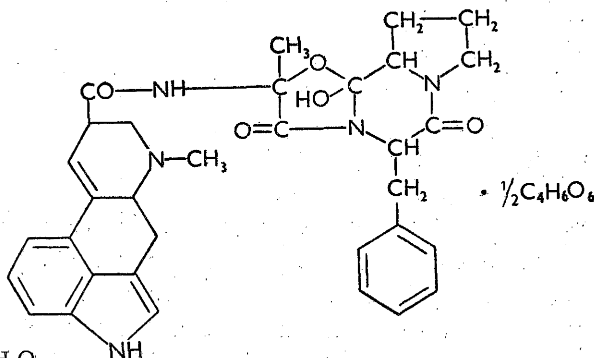
Kwas ten został otrzymany analogicznie do syntezy chinoliny, opracowanej przez Skraupa. W tym przypadku wychodzi się z 3-amino--naftostyrylu i ogrzewa się go z dwualdehydem cyjanomalonowym. Produkt kondensacji poddaje się następnie metylowaniu i redukcji:



W lecznictwie alkaloidy sporyszu są stosowane ze względu na ich działanie na macicę i na naczynia krwionośne. Spośród alkaloidów sporyszu praktyczne zastosowanie znalazły: ergotamina, ergotoksyna i ergometryna.

WINIAN ERGOTAMINY — *ERGOTAMINUM TARTARICUM*

Ergotaminae tartras. Ergam. Gynergen. (FP III).



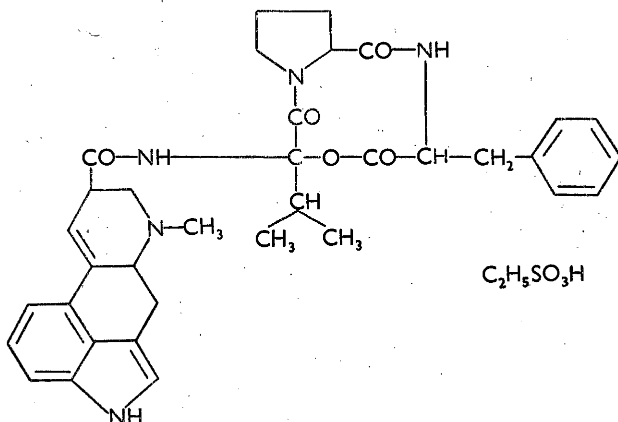
$2C_{33}H_{35}N_5O_5 \cdot C_4H_6O_6$

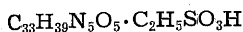
Bezbarwne kryształy lub biały krystaliczny proszek. Rozpuszcza się w wodzie dając roztwory łatwo mętniejące. Do otrzymania roztworu kla-

równego należy dodać kwasu winowego. Rozpuszcza się w 500 częściach spirytusu. Temp. topn. 177—184°.

Alkaloid ten w dawkach większych poraża zakończenia nerwów sympatycznych. Długotrwałe podawanie leku wywołuje zgorzele na skutek czopowania naczyń obwodowych i zatrzymania ukrwienia narządów. Wprowadzony dożylnie wywołuje skurcze mięśni gładkich, a więc i macicy. Stosuje się go też w leczeniu migreny. Podaje się drogą dożylną lub podskórną w dawkach 0,5 mg.

ETANOSULFONIAN ERGOTOKSYNY



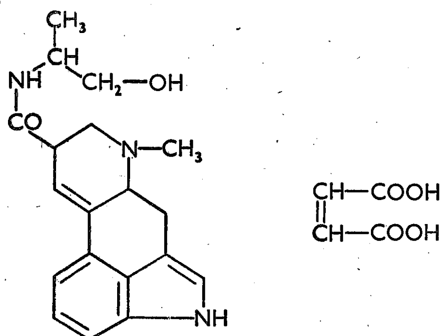

$C_{33}H_{39}N_5O_5 \cdot C_2H_5SO_3H$

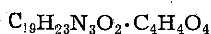
Biały krystaliczny proszek nierozpuszczalny w wodzie. Pod wpływem światła i powietrza ulega rozkładowi. Związek ten stosowany był jako wzorzec do mianowania preparatów sporyszu.

Najprostszym chemicznie alkaloidem sporyszu jest ergometryna. W lecznictwie ma zastosowanie sól kwasu maleinowego.

KWAŚNY MALEINIAN ERGOMETRYNY — *ERGOMETRINUM BIMALEINICUM*

Ergometrinae maleas. Ergometrinum maleinicum. Ergonovinum maleinicum. Basergin. Ergobasin. *Ergonovini maleas.* Ergotrate. (FP III).



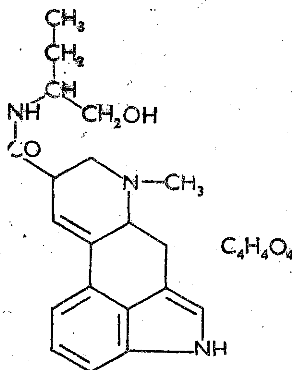

$C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

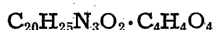
Biały lub słabożółty, mikrokrystaliczny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w około 36 częściach wody o temp. 25° i w około 100 częściach spirytusu. Nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Temp. topn. 193—197° (z rozkładem). 1% wodny roztwór wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ +48 do +57°.

Jest to alkaloid wpływający głównie na powstawanie skurczów macicy (działanie oksytocyny) przez wodne wyciągi sporyszu. Działa on bezpośrednio na mięśnie, powodując skurcze macicy. Działanie występuje już po upływie 8 minut po podaniu. Po 1 godzinie skurcze stają się mniej częste. Podana w postaci zastrzyków działa znacznie szybciej; efekt występuje po upływie około 2 minut po podaniu domięśniowym i mniej niż po 1 minucie przy podaniu dożylnym.

MALEINIAN METYLOERGOMETRYNY

Methergin. Partergin. Maleinian n-butanoloamidu kwasu d-lizergowego. Maleinian metyloergonowiny.



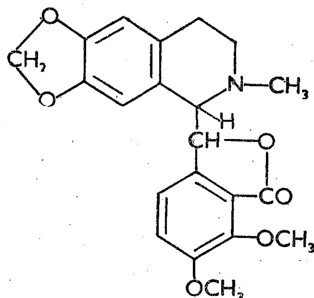

$C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Biały mikrokrystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Należy go chronić przed działaniem światła i ciepła.

Lek o podobnym działaniu na macicę, lecz 1,5 do 2 razy silniejszy od ergometryny. Jego działanie trwa dłużej niż ergometryny, lecz krócej od ergotaminy. Podaje się go doustnie w dawce 0,2 do 3 mg do 4 razy dziennie.

Znaczenie lecznicze alkaloidów sporyszu polega na ich działaniu kurczącym na naczynia krwionośne oraz na mięśnie gładkie powodujące skurcz macicy. Stosuje się je głównie w praktyce położniczej w celu wstrzymania krwawienia po porodzie.

Podobne do alkaloidów sporyszu działanie wstrzymywania krwotoków mają również alkaloidy inne, do których należą:



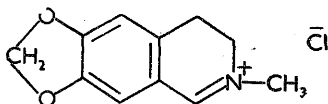
$C_{21}H_{21}NO_6$

Alkaloid występujący w kłączach *Hydrastis canadensis*. Bezbarwne, błyszczące pryzmaty bez zapachu, o gorzkim smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie ani w eterze naftowym; rozpuszcza się w 120 częściach alkoholu, 83,5 części eteru, 15,7 części benzenu, w 1,75 części chloroformu.

Hydrastynę otrzymuje się przez wyciąganie z kłącza i korzeni *Hydrastis canadensis*.

Hydrastyna utleniana przechodzi w hydrastyninę, związek stosowany w lecznictwie.

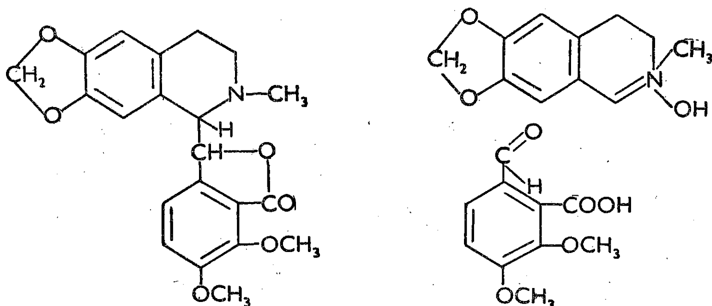
CHLOROWODOREK HYDRASTYNINY — *HYDRASTININUM HYDROCHLORICUM*



$C_{11}H_{12}NO_2Cl \cdot H_2O$

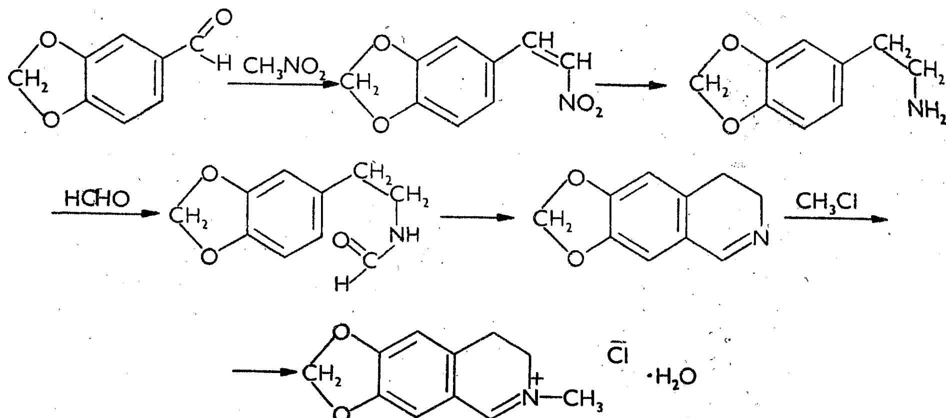
Biały lub lekkożółty krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, alkoholu; trudno w chloroformie i eterze. Temp. topn. 210° (rozkład).

Związek ten otrzymuje się przez utlenianie hydrastyny za pomocą kwasu azotowego w temp. 50—60°. W reakcji tej powstaje hydrastynina i kwas opianowy:



Hydrastynę można otrzymać również syntetycznie. Wychodzi się wówczas z piperonalu, który pod działaniem nitrometanu przechodzi w nitro-

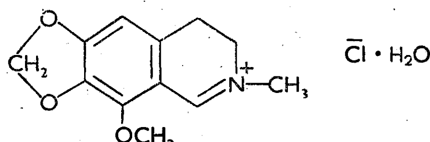
styrol. Otrzymany związek zredukowany do homopiperonyloaminy, a następnie kondensowany z formaldehydem daje odpowiedni aldehyd, który pod działaniem środków odciągających wodę, jak np. pięciotlenek fosforu, zamyka pierścień i po przyłączeniu chlorku metylu daje hydrastynę:



Lek ten obecnie nie jest używany; działa niepewnie.

CHLOREK KOTARNINY — *COTARNINUM CHLORATUM*

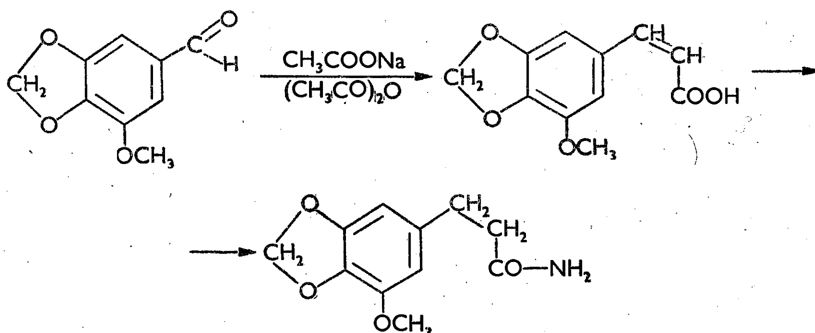
Styptycyna. Stypticin.



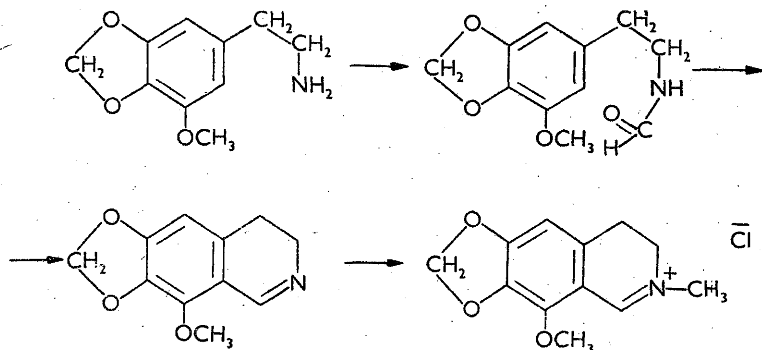
$C_{12}H_{13}NO_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

Jasnożółty krystaliczny proszek o gorzkim smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, alkoholu; trudno w eterze. Ogrzany do temp. 180° ciemnieje, a przy 190° ulega rozpadowi nie topiąc się.

Otrzymuje się go na drodze syntetycznej z aldehydu mirystycynowego, który za pomocą reakcji Perkina przeprowadza się w pochodną kwasu cynamonowego. Redukując otrzymaną pochodną i działając pięciochlorkiem fosforu, przeprowadza się ją w chlorek kwasowy i wreszcie w amid:



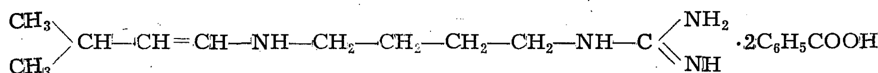
Powstały amid kwasowy przeprowadza się za pomocą reakcji Hoffmanna w aminę, którą kondensuje się z aldehydem mrówkowym, po czym przez odciągnięcie wody następuje zamknięcie pierścienia. Działaniem chlorku metylowego przeprowadza się otrzymany związek w stypcynę:



Pod względem chemicznym kotarnina ma duże podobieństwo do hydrastyniny, różni się tylko obecnością grupy metoksylowej.

SFEROFIZYNA — *SPHAEROPHYSINUM*

Benzoesan izoamyloagmatyny.





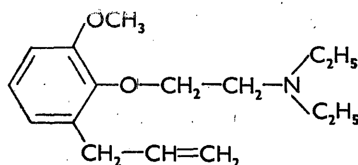
$C_{10}H_{22}N_4 \cdot 2C_6H_5COOH$

Biały drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, w 3,5 części alkoholu; nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Temp. topn. 151—152,5°.

Alkaloid otrzymany z *Sphaerophysa salsula*. Alkaloid ten działa na mięśnie gładkie macicy, obniża ciśnienie krwi na skutek rozszerzania naczyń oraz ma działanie hamujące krwotoki.

GRAWITOL

Pregnantol. Eter dwuetyloaminoetylo-2-metoksy-6-allilofenolowy.

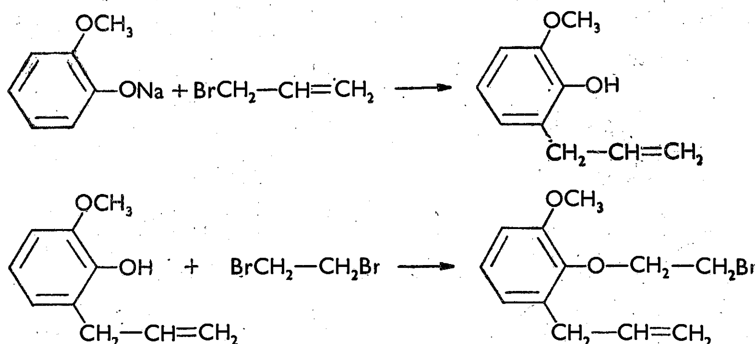




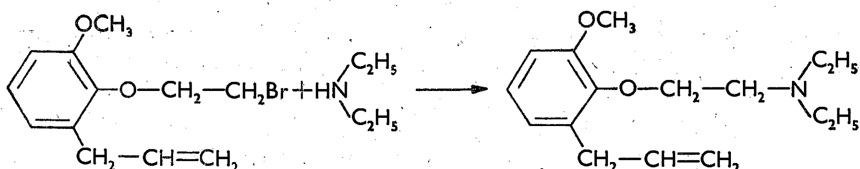
$C_{16}H_{25}NO_2$

Otrzymuje się go działaniem bromku allilu na sól sodową gwajakolu w roztworze benzenowym. Otrzymany 6-allilogwajakol przeprowadza się

następnie w bromek 6-allilo-2-metoksy-1-fenoloetylowy za pomocą bromku etylenu w obecności alkoholanu sodowego:



Bromek ten ogrzewany pod ciśnieniem w temp. 80—90° z dwuetyloaminą daje grawitol:

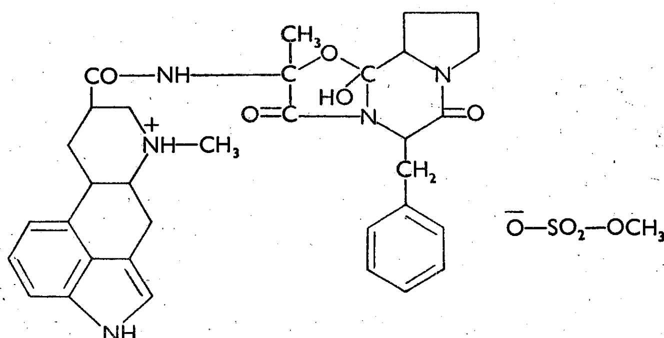


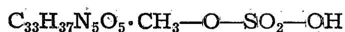
Związek ten jest namiastką alkaloidów sporyszu, stosowany w ginekologii jako hemostatyk. Działa niepewnie.

Katalityczne uwodornienie alkaloidów sporyszu daje dwuhydropochodne, które nie mają już silnego działania kurczącego na mięśnie gładkie, z wyjątkiem dwuhydroergobazyny, działającej na mięśnie macicy. Właściwości sympatykolityczne tych leków są silniejsze. Dwuhydropochodne poza tym są mniej toksyczne.

Z dwuhydropochodnych alkaloidów sporyszu w lecznictwie znalazły zastosowanie:

DWUHYDROERGOTAMINY METANOSULFONIAN





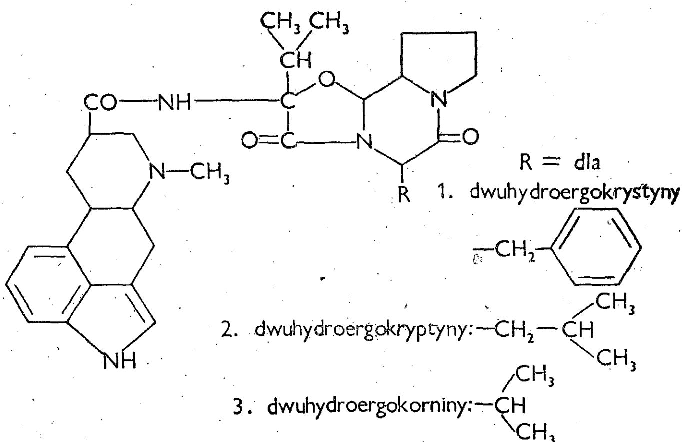
$C_{33}H_{37}N_5O_5 \cdot CH_3—O—SO_2—OH$

Lek ten nie działa na mięśnie gładkie, a więc i na macicę. Stosowany jest przeciw migrenie. Podaje się go doustnie w postaci kropel.

Mieszanina równych części dwuhydroalkaloidów sporyszu z grupy ergotoksyny: dwuhydroergokrystyny, dwuhydroergokryptyny i dwuhydroergokorniny stanowi preparat:

HYDERGIN

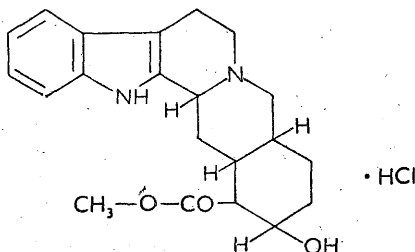
Hydergam. DH-Ergotoxin.



Lek ten podaje się przy hipertonii, niewydolności naczyń wieńcowych serca i przy dusznicy bolesnej.

Do leków sympatykolitycznych należy również alkaloid z *Corynanthe yohimbe* i kory *Quebracho,* wyodrębniony w r. 1882 przez C. Hessa. Alkaloid ten spotykany jest w lecznictwie w postaci soli kwasu solnego jako:

CHLOROWODOREK JOHIMBINY — *YOHIMBINUM HYDROCHLORICUM*




$C_{21}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$

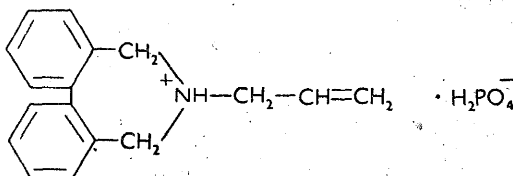
Biały krystaliczny proszek o gorzkim smaku. Na języku wywołuje wyraźne znieczulenie. W wodzie rozpuszcza się słabo, lepiej w wodzie gorącej. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu. Temp. topn. 302—303°. Płaszczyznę światła spolaryzowanego skręca w prawo.

Alkaloid ten działa rozszerzająco na tętnice, zwłaszcza narządów płciowych i dlatego stosowany bywa jako *aphrodisiacum*.

Właściwości adrenolityczne i sympatykolityczne wykazują również:

ILIDAR

Azapetin. Fosforan 6-allilo-6,7-dwuhydro-5-H-dwubenzoazepiny.

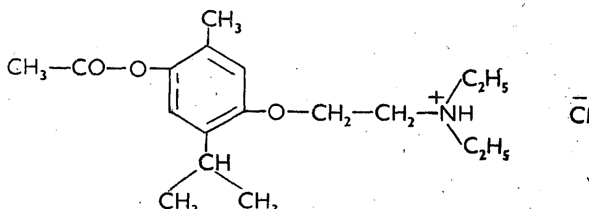



$C_{17}H_{17}N \cdot H_3PO_4$

Związek o wyraźnym działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne na skutek swych sympatykolitycznych i adrenolitycznych właściwości. Stosowany bywa w schorzeniach naczyń, w chorobie Raynauda. Podaje się go doustnie w dawce 25 do 200 mg dziennie.

OPILON

Chlorowodorek eteru 6-acetoksytymolodwuetyloaminoetylowego.




$C_{19}H_{25}NO_3 \cdot HCl$

Związek o właściwościach sympatykolitycznych i adrenolitycznych. Ma również działanie centralne. Stosowany bywa przy migrenach, przy wstrząsie mózgu i schorzeniach neurologicznych.

F. SYMPATYKOLITYKI STOSOWANE W CHOROBIE NADCIŚNIENIOWEJ

Pewna część objawów choroby nadciśnieniowej spowodowana jest nadczynnością adrenergicznego układu sympatycznego. Z tego względu dla osiągnięcia sympatykolizy stosowano dawniej sympatykotomię. Jednakże ten sposób nie zawsze dawał dobre wyniki. Obecnie w takich przypadkach stosowane są leki znoszące działanie adrenaliny — sympatykolityki.

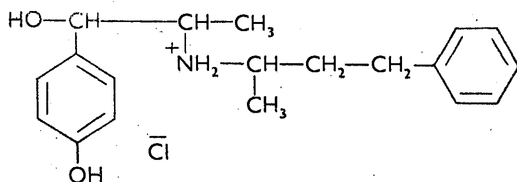
Sympatykomimetyki, których przedstawicielem jest adrenalina, działają zwężająco na naczynia krwionośne i wskutek tego podnoszą ciśnienie krwi. Jeżeli jednak wydłużymy łańcuch boczny tego szeregu pochodnych, dołączając do atomu azotu łańcuch alifatyczno-aromatyczny, wówczas powstają związki o działaniu przeciwnym, to jest rozszerzającym naczynia krwionośne, a więc i obniżającym ciśnienie krwi. Tego rodzaju pochodne wywodzą się od adrenaliny, jednak pod względem farmakodynamicznym nie mają już właściwości sympatykomimetyków.

Do tego szeregu leków należą:

1. POCHODNE ADRENALINY

NYLIDRIN

Arlidin. Dilatol. Dilatal. Chlorowodorek dl-1-(p-hydroksyfenylo)-2-(1'-metylo-3'-fenylopropyloamino)-propanolu.



$C_{19}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu, praktycznie bez smaku. Słabo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 1% wodny roztwór ma odczyn kwaśny (pH 4,5 do 6,5).

Związek typu epinefryny — efedryny rozszerza naczynia obwodowe na skutek depresyjnego działania na mięśnie naczyń. Działanie to jest selektywne i ogranicza się do małych tętnic i arterioli mięśni szkieletowych, wskutek tego podnosi on przekrwienie mięśni, powoduje mobilizację złoża krwi i zwiększa pojemność minutową serca. U osób z nadciśnieniem może obniżyć ciśnienie tętnicze, u osób z podciśnieniem — podnieść, u ludzi z normalnym ciśnieniem nie wywołuje zmian lub tylko lekkie obniżenie ciśnienia.

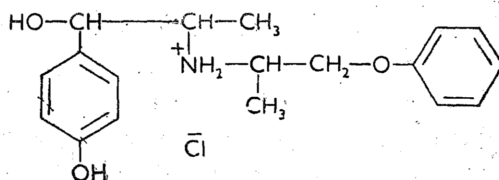
Stosuje się go przy chorobach naczyń krwionośnych kończyn, np. w chorobie Raynauda.

Nie powinno się go podawać w przypadku *hyperthyreoidismus, angina pectoris.*

Podaje się go doustnie w dawce 6 mg trzy razy dziennie.

DUVADILAN

Chlorowodorek 1-(p-hydroksyfenylo)-2-(1'-metylo-2'-fenoksyetyloamino)-propanolu.

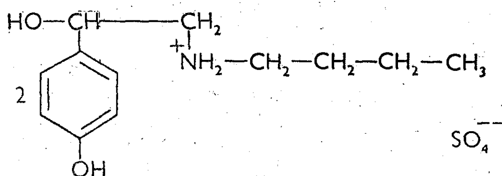


$C_{18}H_{23}NO_3 \cdot HCl$

Związek ten podnosi przekrwienie mięśni i skóry, znosi skurcze naczyń na skutek swego adrenolitycznego i sympatykolitycznego działania. Stosuje się go przy arteriosklerozie (miażdżycy), w zaburzeniach naczyń obwodowych (np. cukrzycy), zatorów. Podaje się go doustnie w dawce 10 do 20 mg trzy lub cztery razy dziennie lub domięśniowo — w tej samej dawce.

VASCULAT

Butylosympatol. Siarczan dl-1-(p-hydroksyfenylo)-2-butyloaminoetanol.



$2C_{12}H_{19}NO_2 \cdot H_2SO_4$

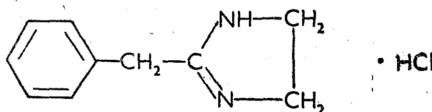
Związek o właściwościach sympatykolitycznych. Wywołuje rozszerzenie naczyń obwodowych, podnosi sprawność serca. Stosuje się go w schorzeniach nadciśnieniowych, w zaburzeniach przekrwienia obwodowego, przy chronicznej jaskrze. Podaje się go doustnie w dawce 0,05 g lub podskórnie — w takiej samej dawce.

2. POCHODNE IMIDAZOLINY

Do środków naczyniowych z grupy imidazoliny należą:

PRISKOL — *PRISCOL*

Pridazol. Benzazolin. Tolazolin. Benzyloimidazolina. Chlorowodorek 2-benzyloimidazoliny.

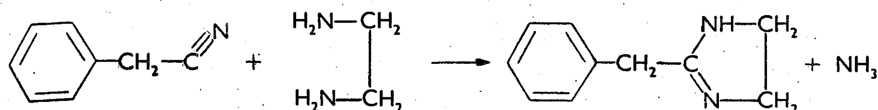


$C_{10}H_{12}N_2 \cdot HCl$

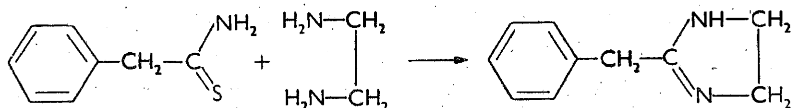
Biały lub kremowobiały krystaliczny proszek, łatwo rozpuszcza się w wodzie, dając roztwory lekko kwaśne wobec lakmusu. Łatwo roz-

puszcza się w alkoholu. Temp. topn. 172—176°. Smak chlorowodorku jest gorzki, zapach lekko aromatyczny. 2,5% wodny roztwór ma pH 4,9 do 5,3.

Otrzymuje się go przez ogrzewanie fenyloacetonitrylu z chlorowodorkiem etylenodwuaminy. Reakcja przebiega w temperaturze około 200°:



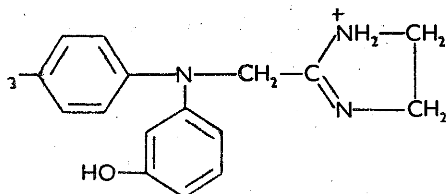
Można go również otrzymać przez kondensację fenyloacetotiamidu z etylenodwuaminą. Reakcja przebiega w następujący sposób:

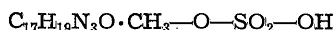


Jest to sympatykolityk o działaniu rozszerzającym naczynia krwionośne, co powoduje obniżenie ciśnienia krwi. Stosuje się go przy zaburzeniach przekrwienia obwodowego. Ma również zastosowanie w okulistyce. Priskol wzmaga także wydzielania soku żołądkowego i dlatego może być stosowany przy achylii i niedokwaśności żołądka.

REGITIN

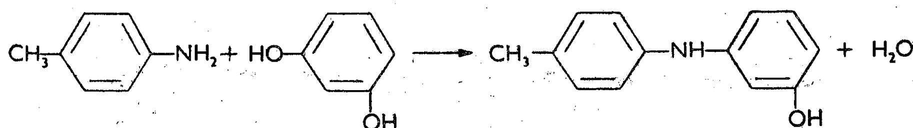
Pentolamin. 2-(N-m-hydroksyfenylo-p-toluidynometylo)-imidazolina.



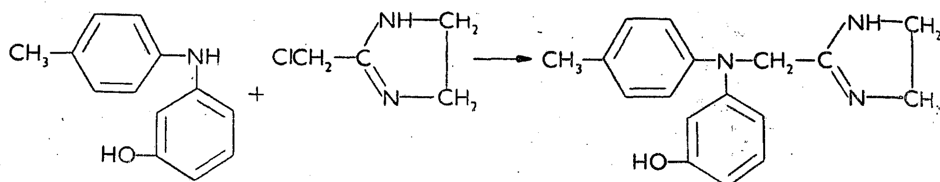

$C_{17}H_{19}N_3O \cdot CH_3—O—SO_2—OH$

Metanosulfonian regityny jest białym proszkiem bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 1% wodny roztwór wykazuje pH 4,5 do 5,5. Jest to związek trwały (jeśli jest pozbawiony dostępu światła i wilgoci).

Otrzymuje się go przez ogrzewanie mieszaniny p-toluidyny i rezorcyny w obecności małych ilości chlorowodorku p-toluidyny:



Powstałą p-metylo-m-hydroksydwufenyloaminę ogrzewa się do 150° z chlorowodorkiem 2-chlorometyloimidazoliny:



Jest to lek adrenolityczny i sympatykolityczny. Już w małej dawce znosi działanie adrenaliny, podnoszące ciśnienie krwi. Stosuje się go do zwalczania nadciśnienia wywołanego przez guz rdzenia nadnerczy (Phäochromozytom). Podaje się go doustnie w dawce 40 mg trzy razy dziennie lub dożylnie w dawce 10 do 30 mg.

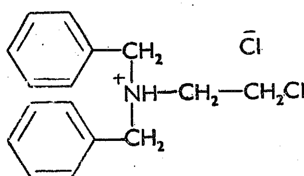
Działanie pochodnych imidazoliny zaznacza się na obwodzie. Obniżenie ciśnienia krwi wywołane przez te związki jest przeważnie nagłe i krótkotrwałe. Z tego względu ta grupa leków nie znalazła większego zastosowania w leczeniu choroby nadciśnieniowej.

3. POCHODNE CHLOROETYLOAMINY

Do tej grupy leków należą:

DIBENAMIN

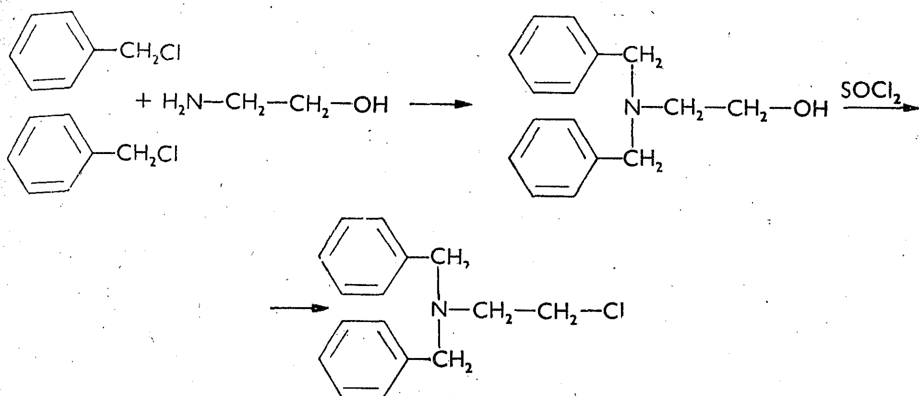
Chlorowodorek 2-dwubenzyloaminochloroetylowy.



$C_{16}H_{18}NCl \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek. W wodzie praktycznie nie rozpuszcza się. Rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach, w alkoholu 95°. Temp. topn. 192—194°.

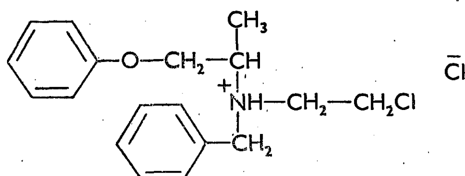
Otrzymuje się go przez benzylowanie 2-aminoetanolu (kolaminy) za pomocą chlorku benzylu w temp. 100—110°. W reakcji tej powstaje 2-dwubenzyloaminoetanol, który następnie działaniem chlorku tionylu w roztworze chloroformowym lub benzenowym daje chlorowodorek 2-dwubenzyloaminochloroetylowy:



Lek ten wpływa na komórki nerwowe układu sympatycznego w ten sposób, że stają się one niewrażliwe na działanie adrenaliny. Związek ten ma działanie adrenolityczne i sympatykolityczne. Stosuje się go w zaburzeniach krążenia obwodowego, w hipertonii. Może on wywołać wystąpienie objawów psychicznych: śmiech, halucynacje. Objawy te występują po upływie 1,5 do 2 godzin po zastrzyku. Podaje się go drogą doustną lub w postaci zastrzyków dożylnych, domięśniowych, podskórnych w dawce 5 mg na kilogram wagi ciała.

PHENOXYBENZAMIN

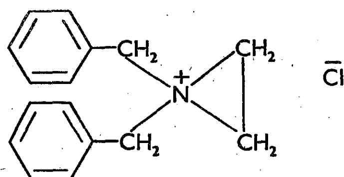
Dibenzylin. Chlorowodorek 2-benzylofenoksyizopropyloaminochloroetylowy.



$C_{18}H_{22}NOCl \cdot HCl$

Związek ten ma podobne działanie do benaminy. Jest to lek sympatykolityczny i adrenolityczny. Podnosi przekrwienie obwodowe, przez co wzrasta temperatura skóry. Obniża ciśnienie krwi nie działając na układ parasympatyczny. Podaje się go doustnie w dawce 10 do 20 mg dziennie.

Leki tego szeregu ulegają łatwo cyklizacji:



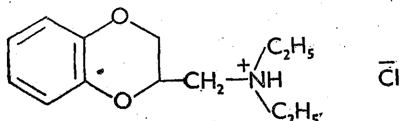
Powstały związek cykliczny ma charakter silnie alkaliczny i wchodzi w połączenie z grupami sulfhydrylowymi lub aminowymi białek i enzymów i w ten sposób zdaje się usuwać wpływ adrenaliny.

4. POCHODNE BENZODIOKSANU

Do pochodnych benzodioksanu należą:

PROSYMPAL

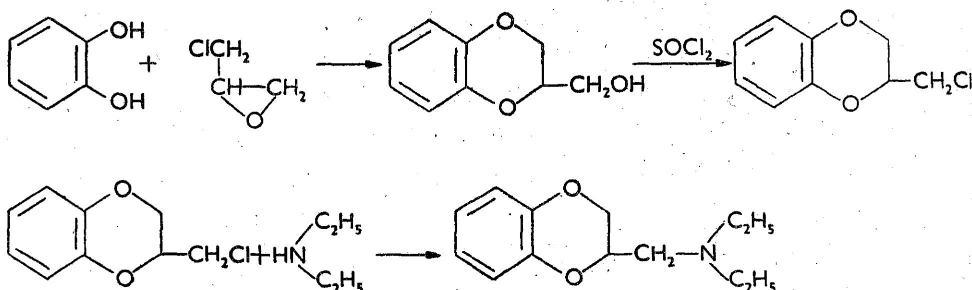
Chlorowodorek dl-2-dwuetyloaminometylobenzodioksanu.



$C_{13}H_{19}NO_2 \cdot HCl$

Bezbarwny krystaliczny proszek łatwo rozpuszczalny w wodzie. Temp. topn. 127°.

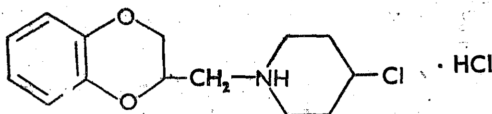
Otrzymuje się go przez kondensację pirokatechiny z epichlorhydryną. Powstały 2-hydroksymetylobenzodioksan pod działaniem chlorku tionylu przeprowadza się w odpowiedni chlorek, który następnie kondensuje się z dwuetyloaminą:



Związek ten obdarzony jest właściwościami spazmolitycznymi i adrenolitycznymi. Stosuje się go przy dusznicy bolesnej jako środek łagodzący bóle na skutek swego uspokajającego działania. Podaje się doustnie w dawce 0,05 g.

BENODAIN

Benzodioksan. Piperoksan. Chlorowodorek dl-2-(piperydylometylo)-1,4-benzodioksanu.

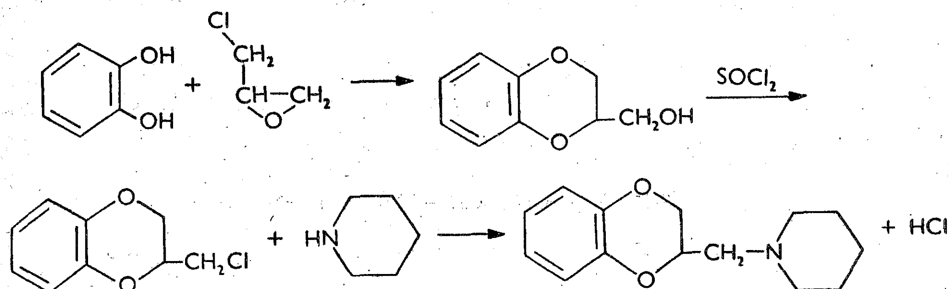


$C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu.

Otrzymuje się go w sposób podobny do prosympalu. Wychodzi się z pirokatechiny, którą kondensuje się w epichlorhydrynę. Powstałą pochodną

przeprowadza się w chlorek działaniem chlorku tionylu. Otrzymany związek kondensuje się następnie z piperydyną:



Benodaina odwraca działanie adrenaliny podnoszące ciśnienie krwi. Wskutek tego jest dobrym adrenolitykiem. Stosuje się ją jako lek przy nadciśnieniu oraz jako lek diagnostyczny.

G. LEKI HAMUJĄCE ZWOJOWO

Przenoszenie podniet z włókna przedzwojowego na zazwojowe następuje na skutek wydzielania się acetylocholiny w zwojach układu autonomicznego (sympatycznego i parasympatycznego). Istnieją ciała, które hamują przenoszenie podniet w zwojach. Leki takie nazywają się *ganglioplegica* — hamujące zwojowo. Do leków tych należą:

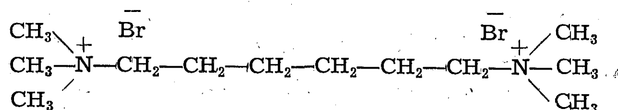
1. ZWIĄZKI METONIOWE

Związki metoniowe charakteryzują się tym, że zawierają w swojej cząsteczce dwie czwartorzędowe grupy amoniowe, ułożone symetrycznie. Grupy te wywierają działanie farmakodynamiczne, przy czym duże znaczenie ma tutaj odległość tych grup od siebie: związki zawierające 10 grup $—CH_2—$ pomiędzy grupami amoniowymi mają działanie kuraryzujące; związki zawierające 5 lub 6 grup metylenowych wykazują właściwości ganglioplegiczne hipotensyjne.

Do stosowanych w lecznictwie związków metoniowych o właściwościach hipotensyjnych, należą:

BROMEK HEKSAMETONIUM — *HEXAMETHONIUM BROMATUM*

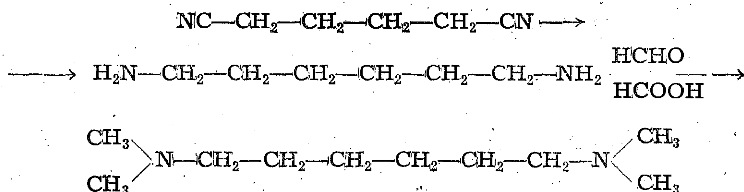
Vegolysen. Vegolysin. C-6. *Bistrium.* Gangliostat. Bromek sześciometyleno-1,6-bis--trójmetyloamoniowy.



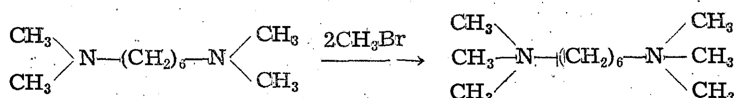
$C_{12}H_{30}N_2Br_2$

Bezbarwny, krystaliczny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się bardzo łatwo w wodzie (1 : 1), znacznie łatwiej w wodzie wrzącej. 1% wodny roztwór wykazuje pH 6,6, a 10% — 6,0. Łatwo rozpuszcza się w etanolu. Temp. topn. 272° (rozkład).

Otrzymuje się go z dwunitrylu kwasu adypinowego, który poddaje się katalitycznej hydrogenizacji. Otrzymany w ten sposób 1,6-dwuaminoheksan metyluje się następnie techniką metylacji reduktywnej Eschweilera:



Powstały w tej reakcji bis-dwumetyloaminoheksan pod działaniem bromku metylu przechodzi w bromek sześciometoniowy:



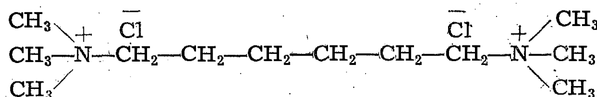
Jon sześciometoniowy jest czynnikiem blokującym zwoje, wstrzymującym przenoszenie impulsów nerwowych przez zwoje sympatyczne i parasympatyczne. Blokowanie zwojów sympatycznych powoduje obniżenie ciśnienia krwi, przekrwienie skóry i podniesienie jej ciepłoty. Równocześnie blokowanie zwojów parasympatycznych daje efekt atropinowy, zmniejszenie wydzielania gruczołów żołądkowych i ślinowych. Poza tym heksametonium wzmaga hipoglikemiczną czynność insuliny.

Bromek heksametonium stosuje się głównie do obniżenia ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem. Lepiej działa w miernych nadciśnieniach. Stosuje się go również do obniżenia ciśnienia krwi i zmniejszenia krwawienia podczas operacji chirurgicznych. Podaje się go parenteralnie: dożylnie, domięśniowo lub podskórnie. Dawka waha się w granicach 90 do 135 mg.

Heksametonium stosowane jest w lecznictwie w postaci innych soli, do których należą:

CHLOREK HEKSAMETONIUM — *HEXAMETHONIUM CHLORATUM*

Bistrium chloride. Esomid chloride. Hexameton chloride. Hiohex chloride. Methium chloride.





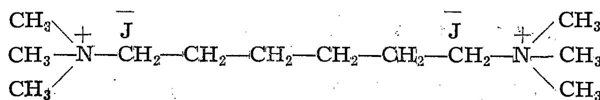
$C_{12}H_{30}N_2Cl_2$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu lub o słabym zapachu. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu. 10% wodny roztwór wykazuje pH 5,5 do 6,5. Higroskopijny. Temperatura topnienia 289° (rozkład). Nie rozpuszcza się w acetonie, eterze.

Stosuje się go tak samo jak i bromek. Podaje się go parenteralnie w dawce 50 do 100 mg.

JODEK HEKSAMETONIUM — *HEXAMETHONIUM JODATUM*

Hexathide.



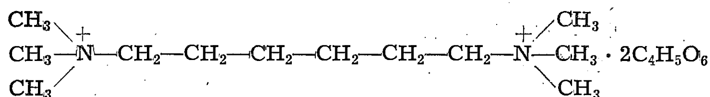
$C_{12}H_{30}N_2J_2$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie. 1% wodny roztwór wykazuje pH 6,37, a 10% 6,24. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu. Nie rozpuszcza się w acetonie, benzenie, chloroformie i eterze. Temp. topn. 278°.

Stosuje się tak samo jak bromek.

WINIAN HEKSAMETONIUM — *HEXAMETHONIUM TARTARICUM*

Vegolysen T.



$C_{12}H_{30}N_2 \cdot 2C_4H_5O_6$

Biały lub kremowobiały proszek prawie bez zapachu, o smaku kwaśnym, higroskopijny. Rozpuszcza się bardzo łatwo w wodzie (1 : 0,7), w 500 częściach alkoholu 95°. Temp. topn. 185—188° (rozkład).

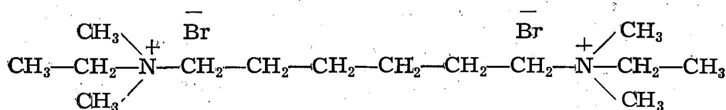
Wszystkie te sole mają takie samo działanie jak bromek. Stosowane są u pacjentów nie znoszących jonu bromowego.

Związki heksametoniowe otrzymane zostały w r. 1910 przez von Brauna, zaś do lecznictwa wprowadzone w r. 1948. Sól bromową podaje się tylko drogą pozajelitową w dawce najczęściej nie przekraczającej 90 mg. Podany drogą doustną jest bardzo trudno resorbowany i wymaga większych dawek.

Inne sole metoniowe podaje się drogą parenteralną w dawce 50 do 100 mg, powtarzanej co 6 godzin w razie konieczności. Doustnie podaje się w dawce 3 g dziennie.

GAPLEGIN

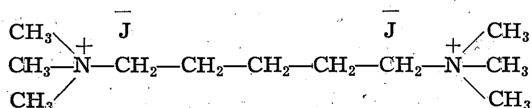
Dwubromek sześciometyleno-bis-etylodwumetyloamoniowy.



Jest to środek silniejszy w działaniu od heksametonium. Podaje się go doustnie w dawce 100 do 200 mg lub podskórnie w dawce 25 do 70 mg.

JODEK PENTAMETONIUM — *PENTAMETHONIUM JODATUM*

Dwujodek pięciometyleno-1,5-bis-trójmetyloamoniowy.

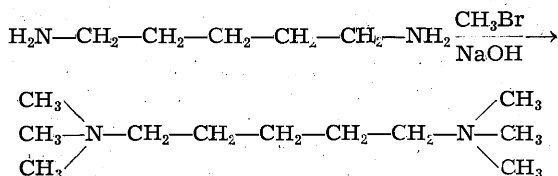




$C_{11}H_{28}N_2J_2$

Bezbarwny krystaliczny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie. Temp. topn. 295°.

Otrzymuje się go z chlorowodorku pieciometylenodwuaminy działaniem jodku metylu w obecności ługu sodowego:



Lek ten wstrzymuje przenoszenie bodźców poprzez zwoje autonomiczne. Dawka 20 do 50 mg u osób normalnych wywołuje szybkie i długotrwałe rozszerzenie naczyń krwionośnych kończyn, wskutek tego następuje podniesienie temperatury skóry oraz uczucie ciepła w głowie, rękach, nogach. Stosuje się go do obniżenia ciśnienia krwi. Używany bywa w operacjach chirurgicznych oraz do zmniejszenia krwawienia.

Związek ten był proponowany jako *antidotum* w przypadku przedawkowania dekametonium. Jest on jednak w tym przypadku środkiem niebezpiecznym, ponieważ może spowodować zapaść.

Podobne właściwości wykazuje

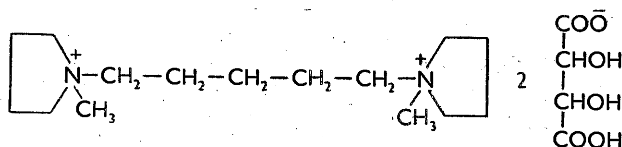
BROMEK PENTAMETONIUM

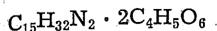
Penthonium.

Do tego szeregu leków zalicza się również:

ANSOLYSEN

Pentapirolidyna. Pentolinium. Winian pięciometyleno-bis-metylopirolidyny.

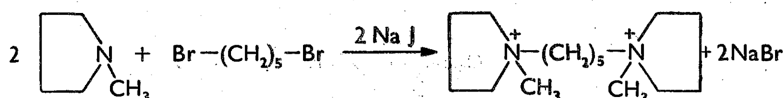




$C_{15}H_{32}N_2 \cdot 2C_4H_5O_6$

Biały lub lekkokremowy krystaliczny proszek. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno w alkoholu. 1% wodny roztwór jest kwaśny (pH 3,0 do 4,0).

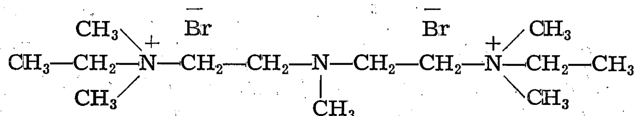
Otrzymuje się go działaniem 1,5-dwubromopentanu na N-metylopirolidynę w acetonie i w obecności jodku sodowego. W ten sposób powstaje jodek pentolinium, który następnie przeprowadza się w winian:



Ansolysen wywołuje obniżenie ciśnienia krwi wolniej aniżeli heksametonium. Działanie jego jest jednak dłuższe. Stosuje się w leczeniu nadciśnienia. Podaje się go doustnie albo w zastrzykach podskórnych, lub domięśniowych. Doustnie podaje się go początkowo w dawce 20 mg co 8 godzin w ciągu 2 do 7 dni.

PENDIOMID

Azamethonium. Bromek N N,N',N'-3-pięciometylo-N,N'-dwuetylo-3-azapentyleno-1,5-dwuamoniowy.

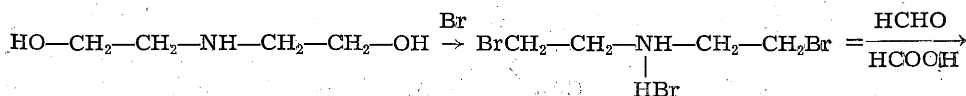


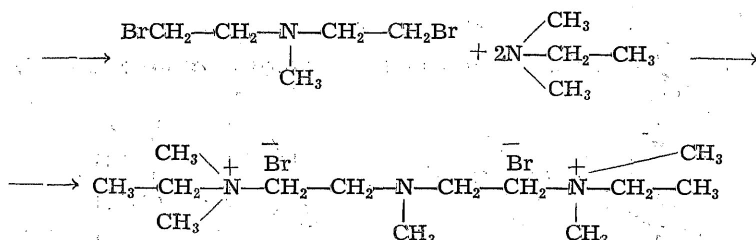


$C_{13}H_{33}N_3Br_2$

Bezbarwny krystaliczny proszek. Temp. topn. 212—215°.

Otrzymuje się go z dwuetanoloaminy, którą działaniem bromowodoru przeprowadza się w bromek bis-β-bromoetyloaminy. Otrzymany związek ogrzewany z kwasem mrówkowym i formaliną przyłącza grupę metylową i daje metylo-bis-β-bromoetyloaminę. Przyłączenie dwumetyloetyloaminy prowadzi do pendiomidu:



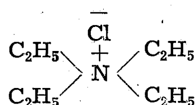


Pendiomid stosowany jest w postaci zastrzyków dożylnych lub domięśniowych w dawce 25 do 100 mg.

Podobne właściwości obniżania ciśnienia krwi na skutek blokowania zwojów autonomicznego układu nerwowego mają również proste sole amoniowe, do których należą:

CHLOREK CZTEROETYLOAMONIOWY

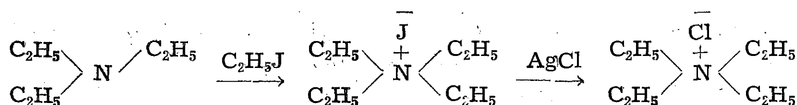
Etamon. TEA.



$C_8H_{20}NCl$

Biały krystaliczny proszek łatwo rozpuszczający się w wodzie i alkoholu. Z wodą tworzy czterowodzian o temp. topn. 37,5°. Silnie higroskopijny.

Otrzymuje się go przez etylowanie trójetyloaminy za pomocą jodku etylu w roztworze acetonowym. Otrzymany jodek czteroetyloamoniowy przekształca się w chlorek działaniem chlorku srebra:

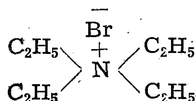


Związek ten działa rozszerzająco na naczynia krwionośne na skutek blokowania zwojowego, obniżając tym samym ciśnienie krwi. Działanie jego jest krótkotrwałe. Podaje się go drogą dożylną lub domięśniową w dawce 200 do 500 mg. Podany podskórnie wywołuje silne miejscowe podrażnienie, podany doustnie nie ma działania.

Takie samo znaczenie ma:

BROMEK CZTEROETYLOAMONIOWY

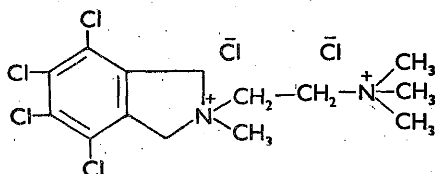
TEAB. Beparon. Etrium. Teamon. Tetramon. Tetramin. Etylon.



Znaczenie leków blokujących zwoje jest duże, a zakres ich zastosowania szeroki i jeszcze dotychczas nie rozwinięty całkowicie. Związki te w postaci zastrzyków znalazły zastosowanie w chirurgii jako środki obniżające ciśnienie krwi. Niektóre z nich podane *per os* obniżają również ciśnienie krwi, jednak do osiągnięcia efektu terapeutycznego potrzeba znacznie większych dawek, a skutek nie jest pewny. Ta właściwość stanowi poważną niewygodę w ambulatoryjnym leczeniu nadciśnienia. Związki metoniowe nadto mają przemijające i niejednakowe działanie, zależne od indywidualnej wrażliwości chorego oraz na skutek słabej resorpcji z przewodu pokarmowego. Z tego względu te tak silnie działające leki nie znalazły szerszego zastosowania w leczeniu choroby nadciśnieniowej. Mniej przemijające działanie wykazują pochodne, które zatraciły już strukturę związków metoniowych. Do takich pochodnych należą:

EKOLID — *ECOLID*

Chlorisondamin. Dwuchlorek 4,5,6,7-czterochloro-2-(trójmetyloamonioetylo)-N-metyloizoindoliny.

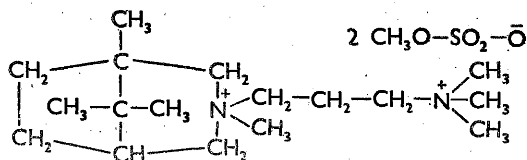


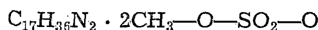

$C_{14}H_{20}N_2Cl_6$

Związek ten nie ma działania sympatykolitycznego ani też kuraryzującego. Jego działanie zaznacza się wyłącznie na hamowaniu przenoszenia podniet w zwojach. Wprowadzony *per os* wywiera długotrwałe działanie w stosunkowo małych dawkach. Podaje się go początkowo w dawkach 25 mg, później dawkę się podnosi do 200 mg, przy czym chory otrzymuje lek przed śniadaniem, a w razie potrzeby taką samą dawkę wieczorem.

CAMPHIDONIUM

Trimethidinium. Dwumetylosiarczan N-trójmetyloamoniopropylo-N'-metylokamfidyny.




$C_{17}H_{36}N_2 \cdot 2CH_3—O—SO_2—O$

Lek hipotensyjny, wywierający silne działanie przy małym dawkowaniu. Działanie utrzymuje się długo, nie jest przemijające. Działanie *cam-*

phidonium występuje również w najcięższych postaciach nadciśnienia. Jednakże stosowanie tego leku wymaga dokładnej kontroli lekarskiej. Jako działanie uboczne występują tu zaburzenia akomodacji oka, suchość w ustach, parestezje.

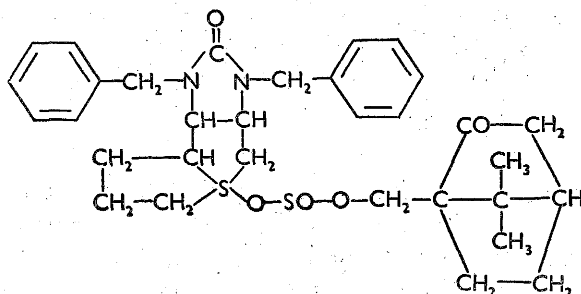
Podaje się go przeważnie podskórnie w dawce 1 do 3 mg, a po osiągnięciu równomiernego opadnięcia ciśnienia *per os* w postaci tabletek.

W obu omówionych lekach (ekolid i kamfidonium) występują dwa atomy azotu czwartorzędowego: jeden w łańcuchu alifatycznym, drugi w pierścieniu heterocyklicznym. Cząsteczki tych związków są zatem niesymetryczne, a odległość obu atomów azotu jest różna, co powoduje wzmożenie efektu hamującego zwojowo.

Działanie leków grupy metonium przypisywano obecności w ich cząsteczce dwóch grup amoniowych. Później okazało się, że obecność takich grup nie jest konieczna. W r. 1949 otrzymano związek blokujący zwojowo, nie mający w swej cząsteczce grupy amoniowej. Lekiem tym jest:

ARFONAD

Trimetaphan. *Methioplegum*. d-Kamforosulfonian 3,4-(1',3'-dwubenzylo-2'-ketoimidazolido)-1,2-trójmetylenotiofanowy.



$C_{32}H_{40}N_2O_5S_2$

Lek obniżający ciśnienie krwi na skutek blokowania zwojów. Stosuje się go do kontrolowanej hipotensji w narkozie. Działanie arfonadu występuje bardzo szybko i jest silne, lecz trwa krótko.

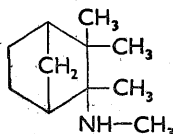
Podaje się go dożylnie w dawce 0,1 do 0,2 mg na kg wagi ciała.

Fizjologicznymi antagonistami arfonadu są sympatykomimetyki, które też mogą być użyte jako *antidota*.

Do dalszych leków hamujących zwojowo należą:

MECAMYLAMIN

Inversine. Mevasine. Chlorowodorek 3-metyloaminoizokamfan.

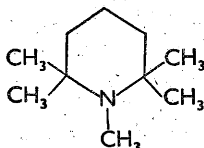


$C_{11}H_{21}N$

Pierwszy lek hamujący zwoje autonomicznego układu nerwowego, który ulega całkowitej resorpcji z przewodu pokarmowego. Daje on lepsze wyniki, aniżeli związki metoniowe. Obniża ciśnienie krwi u ludzi zdrowych, jak i u hipertoników. Działanie leku trwa do 24 godzin. Podaje się go w dawce 2,5 mg dwa razy dziennie w ciągu 2 dni, następnie dawkę podnosi się do 25 mg dziennie.

PEMPIDINE

Perolysen. Tenormal. Winian 1,2,2,6,6-pięciometylenopiperydyny.



$C_{10}H_{21}N$

Biały krystaliczny proszek. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Temp. topn. około 160°.

Lek hamujący zwoje autonomicznego układu nerwowego. Stosowany przy nadciśnieniu. Jest mniej toksyczny od mekamylaminy.

Podaje się go doustnie w dawce 2,5 do 20 mg 4 razy dziennie.

XIX. LEKI HIPOTENSYJNE

Nadmierne podniesienie się ciśnienia krwi powoduje wystąpienie szeregu objawów znanych pod nazwą choroby nadciśnieniowej. Leczenie tej choroby nie jest zagadnieniem nowym. Napotyka ono jednak bardzo poważne trudności ze względu na to, że przyczyny wywołujące chorobę nadciśnieniową są bardzo różnorodne. Do niedawna jeszcze głównym zabiegiem lekarskim w tej chorobie był upust krwi. Ze środków chemicznych podawano choremu leki uspokajające, jak np. bromek potasowy, luminal; chloral itp. Stosowanie leków uspokajających uzasadnia się tym, że w powstawaniu choroby nadciśnieniowej ważną rolę odgrywa ośrodkowy układ nerwowy, a więc również kora mózgowa.

Do leków hipotensyjnych obok pewnych grup związków działających na autonomiczny układ nerwowy (sympatykolityki i hamujące zwojowo) należą:

1. Leki porażające mięśnie gładkie:
   a) azotyny,
   b) pochodne kwasu nikotynowego,

stosowane głównie w schorzeniach naczyń wieńcowych serca oraz

2. Hydrazynoftalazyny,
3. Niektóre alkaloidy o działaniu centralnym.

Z leków roślinnych do dziś stosowane są: *Crataegus, Viscum album*, korzenie *Morina citrifolia*, liście *Olea europaea, Veratrum album*. Stosowane są również hormony płciowe.

A. LEKI PORAŻAJĄCE MIĘŚNIE GŁADKIE

1. POCHODNE KWASU AZOTAWEGO I AZOTOWEGO

Do pochodnych kwasu azotawego należą:

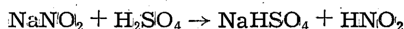
AZOTYN SODOWY — *NATRIUM NITROSUM*

Natrii nitris. Sodii nitris. (FP. III).

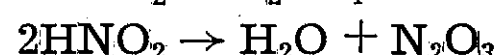
$NaNO_2$ lub NaO—NO

Bezbarwne lub żółtawe kryształy albo laseczki. Jest to substancja higroskopijna, wilgotnieje na powietrzu. Rozpuszcza się w 1,5 części wody. Trudno rozpuszcza się w spirytusie. Wodne roztwory azotynu sodowego mają odczyn zasadowy. Produkt oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 97% $NaNO_2$.

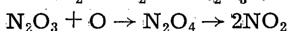
Azotyn sodowy zwilżony rozcieńczonym kwasem siarkowym wydziela żółtobrunatne dymy tlenków azotu:



$$NaNO_2 + H_2SO_4 \rightarrow NaHSO_4 + HNO_2$$



$$2HNO_2 \rightarrow H_2O + N_2O_3$$



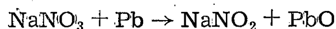
$$N_2O_3 + O \rightarrow N_2O_4 \rightarrow 2NO_2$$

Otrzymuje się go działaniem gazów nitrozowych na roztwór wodorotlenku sodowego:

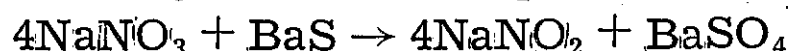


$$(NO + NO_2) = N_2O_3 + 2NaOH \rightarrow 2NaNO_2 + H_2O$$

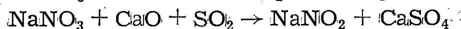
Można go otrzymać również przez redukcję azotanu sodowego za pomocą ołowiu, siarczku barowego lub siarczynu wapniowego:



$$NaNO_3 + Pb \rightarrow NaNO_2 + PbO$$



$$4NaNO_3 + BaS \rightarrow 4NaNO_2 + BaSO_4$$



$$NaNO_3 + CaO + SO_2 \rightarrow NaNO_2 + CaSO_4$$

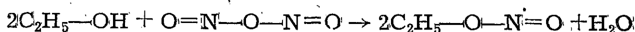
Wszystkie związki zawierające jon azotynowy $O—\overline{NO}$ działają rozkurczająco na mięśnie gładkie, również na mięśnie ścianek naczyń krwionośnych, wskutek tego rozszerzają je i obniżają ciśnienie krwi. Azotyn sodowy wywołuje jednak tylko krótkotrwałe działanie, ponieważ w ustroju szybko ulega rozkładowi. Szybkość tego rozkładu zależy w dużym stopniu od pH środowiska: wzrasta pod wpływem kwasów. Z tego względu przy doustnym stosowaniu azotynu sodowego podaje się równocześnie wodorowęglan sodowy w celu zobojętnienia soku żołądkowego.

Azotyn sodowy stosuje się jako środek rozszerzający naczynia krwionośne przy dusznicy bolesnej *(angina pectoris)* oraz jako środek przeciw dychawicy oskrzelowej.

Jest to związek trujący, wobec czego należy go stosować ostrożnie. Podaje się go zazwyczaj doustnie w dawce 30 mg trzy razy dziennie.

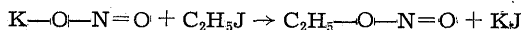
Do tej grupy leków należą również estry kwasu azotawego oraz estry kwasu azotowego.

Estry kwasu azotawego otrzymuje się działaniem bezwodnika kwasu azotawego na alkohole alifatyczne:



$$2C_2H_5—OH + O=N—O—N=O \rightarrow 2C_2H_5—O—N=O + H_2O$$

Można je otrzymać również za pomocą reakcji azotynu sodowego lub potasowego z bromkami lub jodkami alkilowymi:

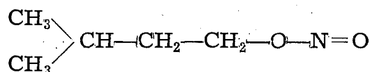


$$K—O—N=O + C_2H_5J \rightarrow C_2H_5—O—N=O + KJ$$

Do pochodnych kwasu azotawego działających obniżająco na ciśnienie krwi, należą:

AZOTYN AMYLOWY — *AMYLIUM NITROSUM*

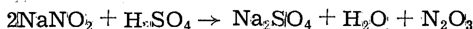
Amylii nitras. Amylis nitris. Pentanoli nitris. Ester izoamylowy kwasu azotowego. (FP III).



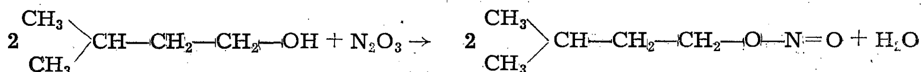
$C_5H_{11}NO_2$

Żółtawa, przezroczysta, lotna ciecz o swoistym, owocowym zapachu i piekącym smaku. Bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie; miesza się ze spirytusem i eterem. W temp. 90—100° powinno oddestylować nie mniej niż 85%.

Otrzymuje się go działaniem azotynu sodowego i kwasu siarkowego na alkohol amylowy fuzlowy o temperaturze wrzenia 128—132°:



$$2NaNO_2 + H_2SO_4 \rightarrow Na_2SO_4 + H_2O + N_2O_3$$



$$2\ (CH_3)_2CH—CH_2—CH_2—OH + N_2O_3 \rightarrow 2\ (CH_3)_2CH—CH_2—CH_2—O—N=O + H_2O$$

Ponieważ alkohol amylowy fuzlowy jest mieszaniną głównie dwóch alkoholi pentylowych: 2-metylobutanolu i 3-metylobutanolu, przeto preparat farmakopealny jest mieszaniną azotynów tych dwóch alkoholi.

Azotyn amylowy, wprowadzony do lecznictwa w r. 1876, jest silnie działającym lekiem. Działa on na ośrodek naczynioruchowy, a przede wszystkim na mięśnie naczyń, które ulegają rozszerzeniu. Następuje obniżenie ciśnienia krwi. Estry kwasu azotawego działają tym szybciej, im szybciej ulegają rozszczepieniu w ustroju.

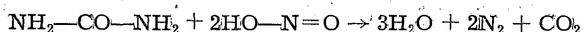
Terapeutyczne znaczenie azotynów polega na tym, że nie wszystkie

naczynia zostają rozszerzone przez nie w równym stopniu. Szczególnie silnie działają one na naczynia skóry, mózgu i naczynia wieńcowe serca.

Azotyn amylowy stosowany jest w przypadku dusznicy bolesnej *(angina pectoris)*. Podaje się go jako lek wziewny w ilości 2 do 4 kropli. Działanie jego jest szybkie, lecz krótkotrwałe.

Pod względem farmakodynamicznym duże podobieństwo z azotynami mogą mieć estry kwasu azotowego. Rozszerzają one również naczynia krwionośne i wskutek tego niektóre z nich znalazły zastosowanie w lecznictwie.

Kwas azotowy z alkoholami daje estry kwasu azotowego. Jednak, aby uniknąć jego redukcji do kwasu azotawego, do mieszaniny reagującej dodaje się nieco mocznika, który rozkłada powstający kwas azotawy:

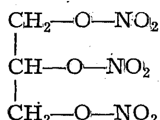


$$NH_2—CO—NH_2 + 2HO—N{=}O \rightarrow 3H_2O + 2N_2 + CO_2$$

Estry kwasu azotowego są ciałami wybuchowymi. Z estrów tych w lecznictwie używana jest nitrogliceryna w postaci 1% roztworu w spirytusie:

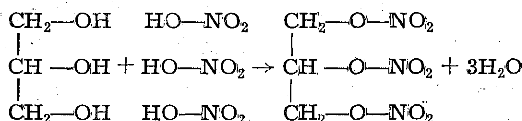
ROZTWÓR NITROGLICERYNY — *NITROGLYCERINUM SOLUTUM*

Glonoin. *Liquor Trinitrini. Solutio Nitroglycerini spirituosa. Spiritus glycerini trinitrini.* (FP III).



$$\begin{array}{l} CH_2—O—NO_2 \\ | \\ CH—O—NO_2 \\ | \\ CH_2—O—NO_2 \end{array}$$

Nitrogliceryna wykryta została w r. 1847 przez Sobrero. Otrzymuje się ją przez powolne wlewanie gliceryny do mieszaniny 1 części stężonego kwasu azotowego i 2 części stężonego kwasu siarkowego, stale mieszając. Temperatura masy reagującej nie powinna przekraczać 20°.



$$\begin{array}{lllll} CH_2—OH & HO—NO_2 & & CH_2—O—NO_2 & \\ | & & & | & \\ CH—OH & + HO—NO_2 & \rightarrow & CH—O—NO_2 & + 3H_2O \\ | & & & | & \\ CH_2—OH & HO—NO_2 & & CH_2—O—NO_2 & \end{array}$$

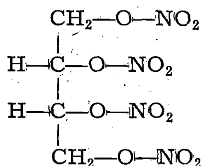
Pod względem farmakodynamicznym nitrogliceryna zachowuje się jak pochodne kwasu azotawego. Używa się jej jako środka rozszerzającego naczynia w przypadku dusznicy bolesnej *(angina pectoris)*. W ustroju ulega ona prawdopodobnie częściowemu rozkładowi do azotynu, który następnie wywiera działanie. Wobec tego, że rozkład ten następuje powoli, stopniowo, działanie nitrogliceryny jest długotrwałe.

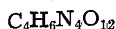
Nitrogliceryna jest trucizną porażającą ośrodek oddechowy. Roztwór farmakopealny zawiera 1% nitrogliceryny. Podaje się go zwykle w ilości 3 do 5 kropli. Najwyższa dawka FP III wynosi 0,1 *pro dosi*, 0,4 *pro die* roztworu farmakopealnego. Ustrój łatwo się przywyczaja do tego rodzaju środków, dlatego dawki tych preparatów należy stale zwiększać.

Do pochodnych kwasu azotowego, stosowanych w lecznictwie należą również:

CZTERONITROERYTRYT — *ERYTHROLUM TETRANITRICUM*

Tetranitrol.





$C_4H_6N_4O_{12}$

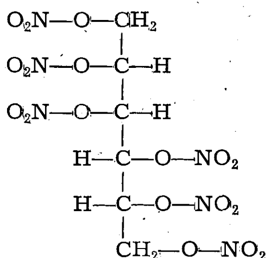
Bezbarwny krystaliczny związek. Nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu. Przy uderzeniu wybucha. Temp. topn. około 60°.

Otrzymuje się go z syntetycznego erytrolu przez nitrowanie mieszaniną kwas azotowy — kwas siarkowy.

Działanie tetranitrolu jest słabsze od nitrogliceryny. Występuje ono wolniej, lecz trwa dłużej. Stosuje się czteronitroerytryt tak samo jak nitroglicerynę. Podaje się w dawce 2 do 5 mg dziennie, (*pro dosi* 1 mg).

NITROMANNIT

Hexanitromannit. Hexanitrin. *Mannitylis hexanitras.* Sześcioazotan mannitu.





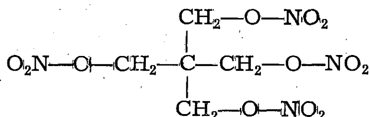
$C_6H_8N_6O_{18}$

Białe igły nierozpuszczalne w wodzie, łatwo rozpuszczalne w alkoholu. Jest to związek wybuchowy znacznie mniej trwały aniżeli nitrogliceryna.

Otrzymuje się go przez nitrowanie mannitolu. Ma on łagodniejsze i bardziej długotrwałe działanie aniżeli nitrogliceryna. Podaje się go w dawce 15 do 60 mg.

CZTERONITROPENTAERYTRYT

Dilcoran. Penthrite. Pentafin. Peritrate. Tetranitrate. Czteroazotan pentaerytrytu. Czteroazotan 2,2-bis-hydroksymetylo-1,3-propandiolu.





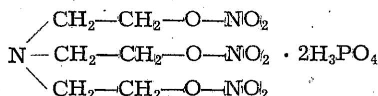
$C_5H_8N_4O_{12}$

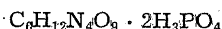
Biały krystaliczny proszek. Nie rozpuszcza się w wodzie, słabo rozpuszcza się w alkoholu i eterze; łatwo w acetonie. Jest on niewrażliwy na temperatury, lecz wybucha od uderzenia.

Rozgałęzienie łańcucha w przypadku czteronitropentaerytrytu ma się przyczynić do wystąpienia działania długotrwałego i bardziej stałego. Stosuje się go w przypadku dusznicy bolesnej, podaje się doustnie w dawce 10 do 20 mg trzy lub cztery razy dziennie.

AMINOTRATE

Metamine. Nitretamin. Dwufosforan trójnitroetanoloaminy.





Związek stały, łatwo rozpuszcza się w wodzie. Roztwory wodne nie są trwałe. Rozpuszcza się w alkoholu. Związek wybuchowy. Do celów leczniczych rozcieńcza się go, tak jak wszystkie tego rodzaju związki, z ciałami obojętnymi, np. z laktozą.

Związek ten rozszerza naczynia krwionośne, szczególnie naczynia drobne. Rozszerzenie naczyń wieńcowych występuje dopiero po upływie pewnego czasu. Aminotrate działa wolniej od nitrogliceryny i azotynu amylowego, jego działanie trwa jednak znacznie dłużej. Stosowany bywa profilaktycznie w przypadku dusznicy bolesnej. W przypadkach nagłych nie może zastąpić nitrogliceryny, ponieważ 50% pacjentów nie reaguje na ten środek, tak samo zresztą jak i na czteronitropentaerytryt.

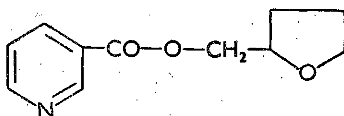
Podaje się go w dawce ogólnej 8 do 16 mg kilka razy dziennie przed jedzeniem.

2. POCHODNE KWASU NIKOTYNOWEGO

Kwas nikotynowy wywiera działania rozszerzające naczynia i w ten sposób powoduje przekrwienie, zwłaszcza arterioli skóry, głowy i górnej połowy ciała, następnie naczyń wieńcowych serca. Wskutek tego znalazł zastosowanie w lecznictwie w postaci kwasu nikotynowego (witamina PP) lub jego związków. Do stosowanych w lecznictwie pochodnych kwasu nikotynowego należą:

TRAFURIL

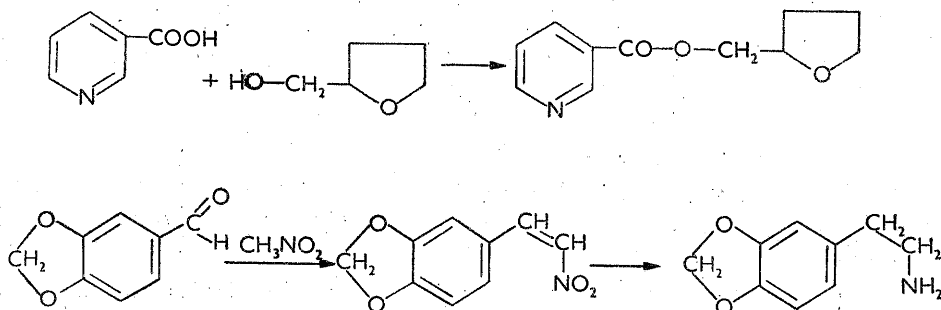
Ester 2-czterohydrofurfurylowy kwasu nikotynowego.





Oleista ciecz mieszająca się we wszystkich stosunkach z wodą, olejami i większością rozpuszczalników organicznych.

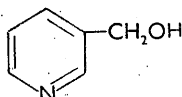
Otrzymuje się go przez kondensację chlorku kwasu nikotynowego z alkoholem 2-czterohydrofurfurylowym w roztworze eterowym na zimno:



Stosuje się go w przypadku zaburzeń ukrwienia obwodowego. Podaje się go w postaci 5% maści lub 5% roztworu, głównie w przypadku reumatyzmu.

RONICOL

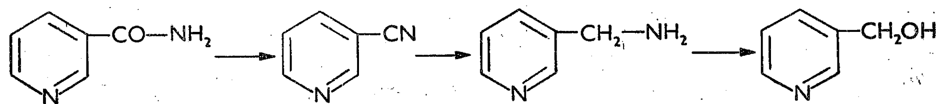
Roniacol. Niacol. 3-Pirydylokarbinol.



C_6H_7NO

Bezbarwna ciecz mieszająca się w każdym stosunku z wodą, łatwo rozpuszcza się w etanolu i chloroformie.

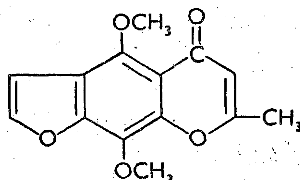
Otrzymuje się go z amidu kwasu nikotynowego, który przez dehydratację przeprowadza się w nitryl kwasu nikotynowego. Katalityczna redukcja otrzymanego nitrylu w obecności niklu prowadzi do 3-aminometylopirydyny, która w reakcji z kwasem azotowym przechodzi w odpowiedni alkohol — r o n i c o l:



Stosuje się go w zaburzeniach ukrwienia obwodowego, przy arteriosklerozie. Podaje się go drogą doustną w postaci tabletek w dawce 50 mg, lub też w postaci zastrzyków podskórnych lub dożylnych.

Do tej grupy leków zaliczyć można również ciało czynne nasion rośliny *Ammi visnaga*. Jest to:

Visammin. Ammicardin. Ammivin. Dwumetoksymetylofuranochromon. 5,8-Dwumetoksy-2-metylofuro-4',5',6,7-chromon.



$C_{14}H_{12}O_6$

Bezbarwny, krystaliczny proszek o temp. topn. 154—155°. Trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu metylowym, etylowym, chloroformie, eterze.

Obecność ciała czynnego w roślinie *Ammi visnaga* stwierdził Mustapha w r. 1879. Ciało to wyodrębnione zostało w r. 1896, a właściwości farmakodynamiczne stwierdzono w r. 1949 (Anrep).

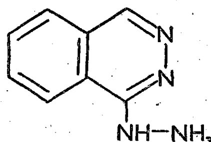
Kelina znosi skurcze mięśni gładkich naczyń, jelit, macicy, oskrzeli, dróg moczowych. Działa rozszerzająco na naczynia wieńcowe i oskrzela. Stosowana jest w dusznicy bolesnej, astmie. Podaje się ją w zastrzykach domięśniowych w dawce 100 mg lub doustnie po 50 do 100 mg trzy razy dziennie.

B. HYDRAZYNOFTALAZYNY

W r. 1951 do leków hipotensyjnych dochodzi nowa ich grupa, obejmująca pochodne hydrazynoftalazyny. Z tej grupy w lecznictwie zastosowanie znalazły następujące leki:

APRESOLINA — *APRESOLIN*

Hydrallazin. Chlorowodorek 1-hydrazynoftalazyny.

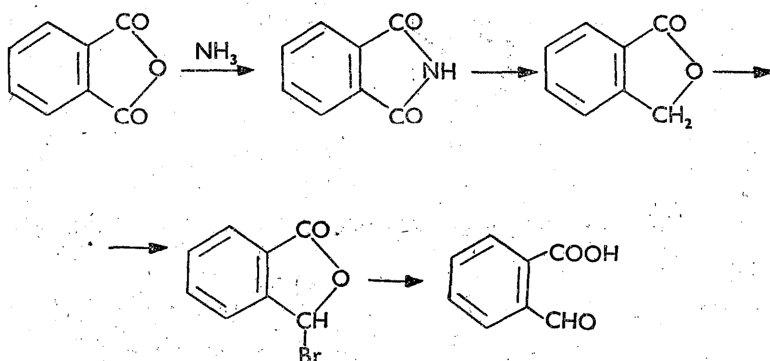


$C_8H_3N_4 \cdot HCl$

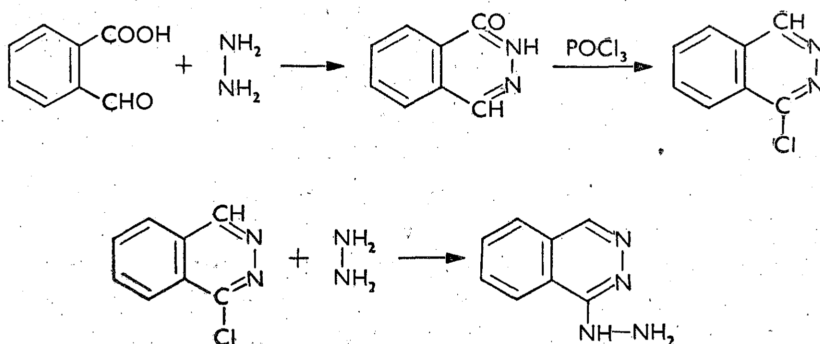
Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w alkoholu. 2% wodny roztwór ma odczyn kwaśny, jego pH wynosi 3,5 do 4,5.

Związek ten otrzymuje się z bezwodnika ftalowego, który ogrzewany z amoniakiem przechodzi we ftalimid. Redukcja ftalimidu w środowisku

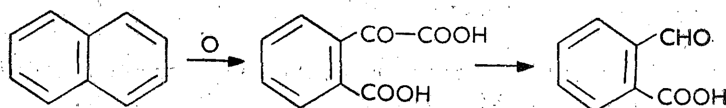
zasadowym, a następnie utlenianie prowadzi do ftalidu, którego bromowanie daje bromoftalid. Hydroliza otrzymanego 2-bromoftalidu prowadzi do kwasu ftalaldehydowego:



Kwas ftalaldehydowy kondensowany z hydrazyną daje ftalazon, który z tlenochlorkiem fosforu tworzy 1-chloroftalazynę i wreszcie pod działaniem dalszej cząsteczki hydrazyny przechodzi w 1-hydrazynoftalazynę:

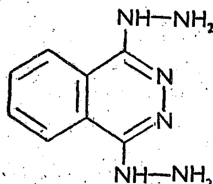


Apresolinę można otrzymać również przez utlenianie naftalenu za pomocą nadmanganianu potasowego w środowisku alkalicznym. Powstały kwas rozkłada się działaniem stężonego kwasu solnego, pod wpływem którego powstaje kwas ftalaldehydowy. Wyodrębnia się go za pomocą kwaśnego siarczynu sodowego.



Dalszy proces jak w metodzie poprzedniej.

Dihydrallazine. Dwuhydrazynoftalazyna.



$C_8H_{10}N_6$

Otrzymuje się go w podobny sposób jak apresolinę. Wychodzi się tylko z 1,4-dwupodstawionej ftalazyny.

Nepresol stosowany jest w leczeniu różnych postaci nadciśnienia. Podaje się go doustnie w dawce 12,5 do 25 mg początkowo, następnie dawkę podnosi się do 25—50 mg. Po obniżeniu ciśnienia dawkę redukuje się.

Ftalazynohydrazyny stanowią pewne *curiosum* w dziedzinie leków. Dotychczas uważano pochodne takie za grupę związków trujących, jako pochodnych silnie toksycznej hydrazyny. Jednakże ftalazynohydrazyny mają stosunkowo słabe właściwości toksyczne, a wprowadzenie drugiej grupy hydrazynowej obniża jeszcze działanie toksyczne.

Wprowadzenie tej grupy leków dało dobre wyniki w leczeniu nadciśnienia. Nepresol i apresolina charakteryzują się okresem utajonego działania, to znaczy ich działanie występuje powoli, odznacza się długotrwałym obniżeniem ciśnienia krwi o ograniczonym natężeniu. Działają one na mięśnie gładkie, a więc i na mięśnie naczyń krwionośnych i wskutek tego następuje rozszerzenie naczyń obwodowych.

Mechanizm działania hydrazynoftalazyn nie jest jeszcze poznany. Różnią się one w działaniu od sympatykolityków i od leków blokujących zwoje nerwowe tym, że stosunkowo duże dawki ftalazynohydrazyn nie powodują nagłego obniżenia się ciśnienia.

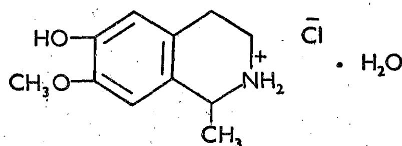
Na podkreślenie zasługuje stwierdzenie, że ta grupa leków, zwłaszcza apresolina, zwiększa ukrwienie nerek. Ftalazynohydrazyny znalazły również zastosowanie w leczeniu eklampsji, dając często dobre wyniki.

C. ALKALOIDY O DZIAŁANIU CENTRALNYM

Osobną grupę leków hipotensyjnych stanowią alkaloidy niektórych roślin. Właściwościami obniżania ciśnienia krwi obdarzone są alkaloidy wyodrębnione w r. 1933 przez Oriechowa i Proskurnikową z *Salsola Richteri*. Są to:

SALSOLINA — *SALSOLINUM*

Chlorowodorek salsoliny. Chlorowodorek 1-metylo-6-hydroksy-7--metoksyczterohydroizochinoliny.

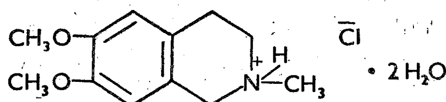


$C_{11}H_{15}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Biały lub biały o słabożółtawym odcieniu krystaliczny proszek, o temp. topn. 197 — 202°. Rozpuszcza się w 14 częściach wody.

SALSOLIDYNA — *SALSOLIDINUM*

Chlorowodorek 6,7-dwumetoksy-N-metyloczterohydroizochinoliny.



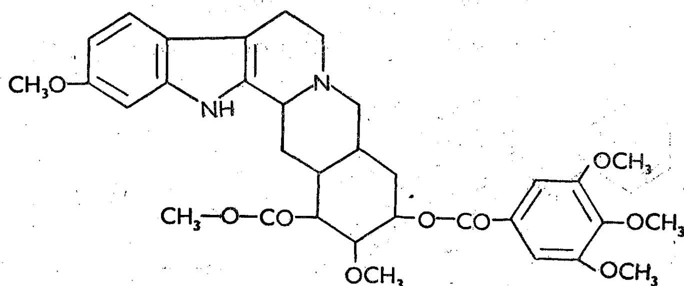
$C_{12}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

Biały o słabożółtym odcieniu krystaliczny proszek, rozpuszczający się w 15 częściach wody.

Większe znaczenie w leczeniu choroby nadciśnieniowej mają alkaloidy wyodrębnione z rośliny *Rauwolfia serpentina*. Badania nad działaniem tych alkaloidów rozpoczęte w r. 1931, zakończone zostały wyodrębnieniem alkaloidu rezerpiny i wprowadzeniem go w r. 1954 do lecznictwa jako:

REZERPINA

Serpasil. Reserpoid. Raurine. Rauloydin. Roxinoid. Rivasin. Sedaraupin. Serpiloid. Sandril.



$C_{33}H_{40}N_2O_9$

Białe kryształy lub biały krystaliczny proszek bez zapachu i prawie bez smaku. W wodzie prawie nie rozpuszcza się. Rozpuszcza się w 2000 częściach alkoholu, w 40 częściach acetonu, w 6 częściach chloroformu i w 400 częściach alkoholu metylowego.

W odróżnieniu od innych leków hipotensyjnych rezerpina nie wykazuje obwodowego działania sympatykolitycznego ani też działania blokującego

zwoje układu autonomicznego. Jej punktem zaczepienia jest ośrodkowy układ nerwowy. Działanie jego jest związane również z obniżeniem stanu napięcia *(tonus)* sympatycznego układu nerwowego oraz ze wzrostem napięcia układu parasympatycznego. Powoduje to zwężenie źrenic, zwolnienie bicia serca i wzmożenie ruchu jelit.

Znaczenie rezerpiny w leczeniu choroby nadciśnieniowej polega nie tylko na właściwościach obniżania ciśnienia krwi. Ma ona również działanie uspokajające. Z chorobą nadciśnieniową związany jest stan nieustabilizowanego podniecenia nerwowego, połączony z zaburzeniem snu. Sen staje się płytki i krótkotrwały, wskutek czego nie daje choremu należytego wypoczynku. Te właśnie uspokajające właściwości rezerpiny, połączone z pogłębieniem snu do normy, przyczyniły się do wprowadzenia jej do neurologii i psychiatrii. Działanie uspokajające i przedłużające sen w przypadku rezerpiny nie polega na zaburzeniu świadomości pacjenta. Chory jest uspokojony, lecz zachowuje pełnię świadomości i nie jest zamroczony.

Rezerpina oddaje również usługi w leczeniu tachykardii (przyspieszona czynność serca). Do zwalczania tego zjawiska potrzebne są stosunkowo duże dawki glikozydów naparstnicy. Okazało się, że rezerpina może wywołać długotrwałe zwolnienie czynności serca (bradykardię).

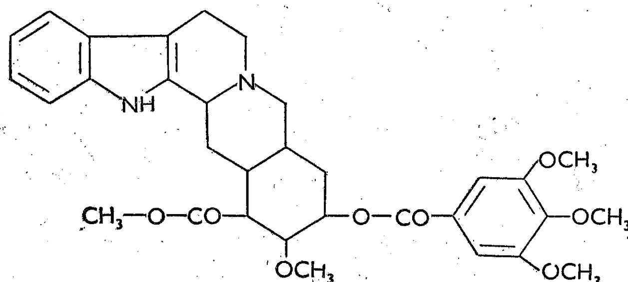
W lecznictwie rezerpina jest często stosowana w połączeniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Do takich mieszanin należy: ADELPHAN, zawierający 0,1 mg rezerpiny obok 10 mg nepresolu. Lek ten stosowany jest w chorobie nadciśnieniowej. Podaje się go doustnie w dawce 1 do 2 tabletek trzy razy dziennie.

Rezerpina podawana jest doustnie w dawce 0,25 do 1 mg dziennie w trzech porcjach.

Z rauwolfii wyodrębniono również dalsze alkaloidy:

DESERPIDYNA — *DESERPIDINE*

Harmonyl. 11-Desmetoksyrezerpina.

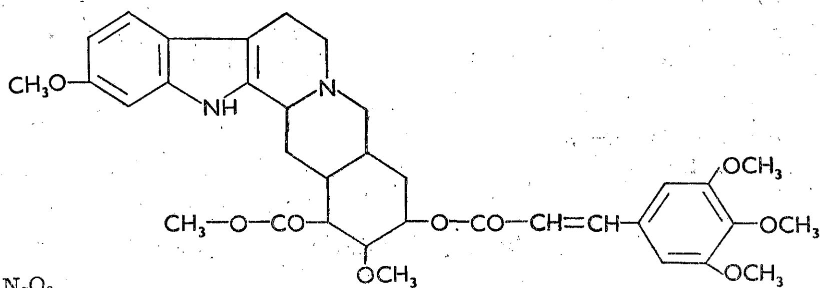


$C_{32}H_{38}N_2O_8$

Lek o działaniu podobnym do rezerpiny, lecz nieco słabszym. Podaje się go doustnie w dawce początkowo 0,25 mg 3 razy dziennie, następnie 0,25 mg dziennie.

RESCINNAMINE

Moderil.



$C_{33}H_{40}N_2O_9$

Stosowany jest tak samo jak rezerpina. Podaje się doustnie w dawce 0,5 mg 2 razy dziennie, po dwóch tygodniach dawkę zmniejsza się do 0,25 mg dziennie.

XX. NEUROPLEGICA I PSYCHOPLEGICA

Wielki rozwój chemoterapii, zapoczątkowany wprowadzeniem sulfonamidów i antybiotyków, zaćmił nie mniej ważne zdobycze nauki w innych dziedzinach chemii leków. Wśród wielkiej liczby niechemoterapeutyków na specjalną uwagę zasługują dwa związki: LARGACTIL i SERPASIL. Są to środki o bardzo szerokim, można powiedzieć wyjątkowo szerokim wachlarzu działania i zastosowania. Te właśnie leki po raz pierwszy pozwoliły wykryć możliwość oddziaływania na psychikę chorego za pomocą związków chemicznych. W następstwie dalszych badań znaleziono leki, które hamują funkcje nerwowe centralnie, obwodowo i zwojowo. Leki te otrzymały nazwę n e u r o p l e g i c a — hamujące funkcje nerwowe. Jeżeli do tego działania dochodzi jeszcze wpływ na psychikę chorego, wówczas takie leki zaliczono do p s y c h o p l e g i c a. Dziś spotykamy się z wieloma nazwami: *Neuroplegica, Neuroleptica, Phrenopractica, Tranquillizers, Ataractica* i innymi, oznaczającymi w zasadzie te same leki lub leki o różnym działaniu na psychikę chorego. W każdym razie należy tu odróżnić dwie zasadnicze grupy leków:

1. Wpływające na stan psychiczny człowieka zdrowego nie naruszając jego władz umysłowych. Zakres działania tych leków obejmuje uspokojenie pacjenta, usunięcie uczucia strachu lub obawy np. przed operacją.
2. Wpływające na patologiczny stan podniecenia u chorego umysłowo.

Obecnie proponowane są dwie klasyfikacje tych leków:

1. Według Bergera, który odróżnia dwie grupy *neuroplegica:*

a) Hamujące autonomicznie. Ta grupa leków antagonizuje działanie acetylocholiny, histaminy i serotoniny regulujących pewne funkcje autonomicznego układu nerwowego. Normalny człowiek po zażyciu takich

środków staje się apatyczny, zahamowany w inicjatywie, „izoluje się od otoczenia".

b) Zwalniające centralnie.

2. Klasyfikacja według Alexandra rozróżnia cztery grupy *neuroplegica:*

a) trankilizery

b) *ataractica*

c) *antiphobica*

d) *relaxantia.*

A. TRANKILIZERY

Ta grupa leków obejmuje alkaloidy rauwolfii oraz pochodne fenotiazyny.

Do alkaloidów rauwolfii należą: rezerpina, rescinamina, deserpidyna. Działają one centralnie na ośrodki regulujące ciśnienie krwi, należą więc do leków hipotensyjnych. Mają one również działanie uspokajające i odprężające i dlatego należą także do środków psychicznie uspokajających. Ciekawe jest to, że Rauwolfia stosowana była już w staroindyjskiej medycynie jako lek o nazwie Pagla-ka-dawa, co ma znaczyć ziele przeciw obłąkaniu.

Serpasil stosowany jest w różnych dawkach. W przypadku psychoz podaje się go początkowo w ilości 5 do 15 mg dziennie drogą pozajelitową. Później dawki obniża się do 2 mg dziennie.

Do leczenia psychoz serpasil stosowany jest również w mieszaninie z innymi lekami. Do takich mieszanin należą:

SERPATONIL. Jest to mieszanina, składająca się z 0,15 mg serpasilu i 5 mg rytaliny. W tym zestawieniu serpasil, działając na międzymózgowie, powoduje odprężenie uzewnętrzniające się poprawą samopoczucia chorego. Efekt ten ma znaczenie zarówno w psychiatrii, jak i w leczeniu choroby nadciśnieniowej.

Składnik drugi mieszaniny — RYTALINA, należąca do amin budzących, pobudza centralnie, przez co podnosi nastrój chorego i pozwala mu przezwyciężyć brak inicjatywy, stan złego humoru i zahamowanie nerwowe.

W całości preparat wywiera regulujący wpływ na samopoczucie chorego oraz daje możliwość wpływania za pomocą leków na emocjonalną labilność pacjenta.

PHASEIN. Preparat stanowi mieszaninę 0,2 mg rezerpiny i 20 mg orfenadryny (disipalu).

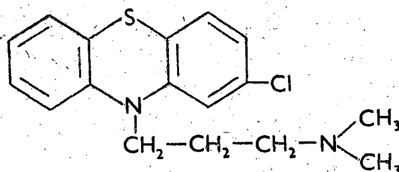
Orfenadryna jest lekiem przeciwhistaminowym o działaniu zarówno centralnym, jak i obwodowym. Moduluje ona działanie rezerpiny, osłabiając jej depresyjny wpływ na centralny układ nerwowy. Lek ten stosuje się w ostrych i chronicznych psychozach, neurasteniach, stanach psychicznego napięcia, stanach strachu.

1. POCHODNE FENOTIAZYNY

Pochodne fenotiazyny wywierają wpływ zarówno na centralny, jak i autonomiczny układ nerwowy. Mają one również właściwości uspokajające. Mechanizm tego działania różni się od mechanizmu działania luminalu. Ta właściwość przyczyniła się do wprowadzenia pochodnych fenotiazyny do psychiatrii. Pierwszym lekiem tej grupy jest:

LARGACTIL

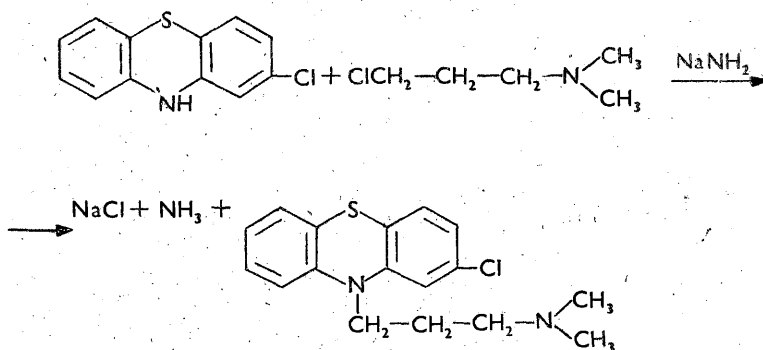
Megaphen. Hibernal. Thorazine. Propaphenin. Chloropromazin. Chlorowodorek N-(3'-dwumetyloaminopropylo)-3-chlorofenotiazyny.



$C_{17}H_{19}N_2SCl$

Biały proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i w alkoholu. Nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 175 do 179°.

Otrzymuje się go działaniem 1-chloro-3-dwumetyloaminopropanu na 3-chlorofenotiazynę. Reakcję prowadzi się w obecności amidku sodowego:



Lek ten wywiera działanie nasenne, uspokajające, analgetyczne, przeciwskurczowe, hipotermiczne, przeciwwymiotne, przeciwszokowe, kardiowaskularne, antyhistaminowe, działa przeciwko konwulsjom wywołanym przez kardiazol oraz przez nikotynę. Związek ten działa zarówno centralnie, jak i obwodowo. Jest on spazmolitykiem i parasympatykolitykiem. Działa na mechanizm regulacji cieplnej oraz potęguje działanie narkotyków i analgetyków. W połączeniu z analgetykami nadaje się do uśmierzania bólu, szczególnie w przypadku kiedy inne preparaty wywołują niedostateczne działanie, np. chorzy na raka często wymagają nadzwyczaj

dużych dawek środków przeciwbólowych. Po podaniu largaktylu to samo działanie osiąga się często za pomocą 1/5 dawki analgetyku.

Do ciekawych właściwości pochodnych fenotiazyny należy zdolność hamowania podstawowej przemiany materii. Dzieje się to na skutek blokowania czynności autonomicznego układu nerwowego, regulującego przebieg tych procesów. Obniżenie podstawowej przemiany materii ułatwia prowadzenie narkozy. Po uprzednim podaniu largaktylu do wywołania narkozy potrzebna jest znacznie mniejsza dawka narkotyku takiego jak eter, cyklopropan, podtlenek azotu. Dla narkozy poprzedzonej zastosowaniem pochodnych fenotiazyny zarezerwowano nazwę „potencjonowana narkoza". Stwarza ona doskonałe warunki dla zabiegu: pacjent mało krwawi, a po zabiegu czuje się dobrze. Oznacza to również usunięcie możliwości szoku podczas dużych operacji.

Z potencjonowanej narkozy rozwinęła się później hibernacja — „sztuczny sen zimowy". Na skutek blokady autonomicznego układu nerwowego ciepło procesów spalania zostaje znacznie obniżone. W tych warunkach organizm człowieka zostaje wprowadzony w stan „zwolnionego życia", odpowiadający życiu zwierząt podczas snu zimowego. Dalsze zastosowanie środków fizycznych, jak np. worki z lodem, prowadzi do „przechłodzenia pacjenta", temperatura jego ciała obniża się do 35° a nawet do 28°. W tym stanie wszystkie procesy biochemiczne ulegają zwolnieniu, obniżeniu ulega zdolność reagowania na wpływy zewnętrzne. W połączeniu z pochodnymi barbiturowymi largaktyl stosowany jest w leczeniu snem. Obecnie znalazł on zastosowanie w psychiatrii. W dawce 200 do 300 mg dziennie podawany jest w schizofrenii. W wielu przypadkach daje trwałe polepszenie.

Nadto largaktyl ma zastosowanie w leczeniu:

1) nudności i wymiotów różnego pochodzenia. Jest on skuteczny również tam, gdzie inne środki zawodzą,
2) ciężkich oparzeń i odmrożeń,
3) kokluszu,
4) swędzących zapaleń skóry.

Podaje się go, zresztą tak jak i wszystkie pochodne fenotiazyny, drogą doustną, doodbytniczą. Zastrzyki dożylne i domięśniowe są niebezpieczne i stosowane tylko w przypadkach koniecznych.

Pochodnych fenotiazyny nie można podawać przy zatruciach alkoholem lub pochodnymi kwasu barbiturowego, ponieważ podnoszą one działanie fenotiazyny na centralny układ nerwowy.

Podawanie largaktylu związane jest z występowaniem objawów ubocznych, do których należą:

1. Obniżenie ciśnienia krwi. Objaw ten wymaga specjalnych środków ostrożności u starców i chorych na serce.

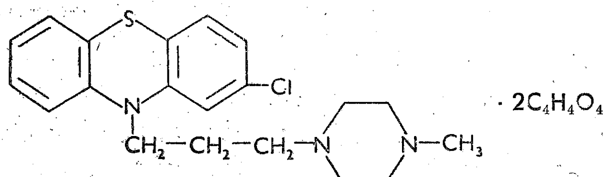
2. Choroby wątroby wraz z możliwością występowania żółtaczki, która może być śmiertelna.

3. Napady epileptyczne. Przypuszcza się, że largaktyl ma działanie epileptogenowe i dlatego u osób wrażliwych i skłonnych do takich napadów może je wywołać.

Do dalszych pochodnych fenotiazyny, stosowanych w psychiatrii należą:

STEMETIL

Compazine. Prochlorperazine. Maleinian N-(3-p-metylopiperazylopropylo)-3-chlorofenotiazyny.



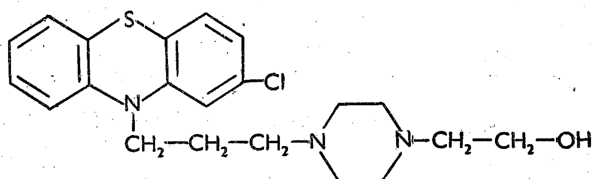

$C_{20}H_{24}N_3SCl \cdot 2C_4H_4O_4$

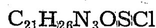
Biały lub lekkożółtawy, drobny względnie granulkowaty proszek, praktycznie bez zapachu. Nie jest higroskopijny. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie (mniej niż 0,1%), w alkoholu absolutnym, alkoholu metylowym. Nie rozpuszcza się w eterze, benzenie, chloroformie. Temp. topn. około 220°.

Tak samo jak largaktyl, ma szerokie zastosowanie w lecznictwie. Ma on działanie przeciwwymiotne, służy do zwalczania migreny, zawrotów głowy. Stosowany jest również w psychiatrii, przy czym jest on środkiem silniejszym od largaktylu. Podaje się go doustnie w dawce 50 do 75 mg dziennie.

TRILAFON

Decentan. Perphenazine. N-(3'-p-hydroksyetylopiperazylopropylo)-3-chlorofenotiazyna.



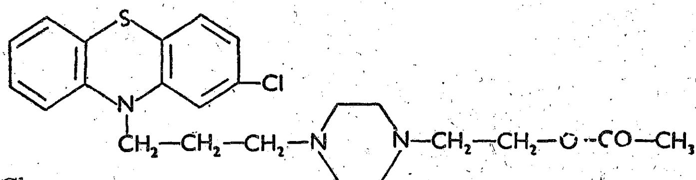

$C_{21}H_{26}N_3OSCl$

Lek pozbawiony niepożądanego działania ubocznego largaktylu. Hamuje pobudliwość psychomotoryczną. Stosuje się go w stanach podniecenia psychicznego, pobudliwości psychomotorycznej, w stanach strachu, napięcia, jako środek przeciwwymiotny. Ma on bardzo silne działanie, przewyższające 5 do 6-krotnie działanie largaktylu. Zależnie od stopnia napięcia emocjonalnego podaje się go w dawkach 2, 4 do 8 mg jednorazowo. Poleca się jednak stosować zawsze dawki mniejsze. W razie przedawkowania

mogą wystąpić zaburzenia wzrokowe, nudności, lekkie zaburzenia snu lub objawy pozapiramidalne — parkinsonizm.

THIOPROPAZATE

Dartal. N-(3'-p-Acetoksyetylopiperazylopropylo)-3-chlorofenotiazyna.

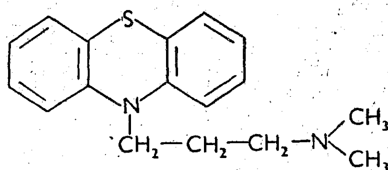


$C_{23}H_{28}N_3O_2SCl$

Ma podobne zastosowanie jak Trilafon. Stosuje się go w przypadkach chronicznych psychoz, różnych neuroz, stanów strachu, napięcia. Nie powinno się go podawać alkoholikom, przy zatruciu barbituranami, przy barbituranach i narkotykach, ponieważ wzmacnia ich działanie. Podaje się doustnie w dawce 5 do 10 mg trzy razy dziennie.

PROMAZYNA

Sparine. Chlorowodorek N-(3-dwumetyloaminopropylo)-fenotiazyny.

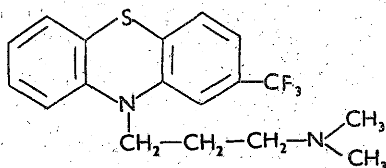


$C_{17}H_{20}N_2S$

Usunięcie atomu chloru w pozycji 3 chloropromazyny nie zmniejsza działania farmakodynamicznego. Otrzymana pochodna — promazyna — działa jako trankilizer tak samo jak chloropromazyna. Działa hamująco na czynność autonomicznego układu nerwowego. Podaje się i dawkuje ją jak chloropromazynę: drogą doustną, domięśniową lub dożylną. Wysokość dawki zależy w dużym stopniu od osoby, której lek jest podawany. Dawka waha się w granicach od 25 do 300 mg, a nawet w szczególnych przypadkach sięga 1 g, jest to jednak maksymalna dawka, której nie należy przekraczać.

TRIFLUPROMAZINE

Vespral. Chlorowodorek 10-(3'-dwumetyloaminopropylo)-3-trójfluorometylofenotiazyny.



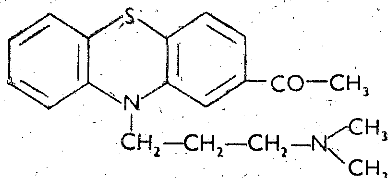
$C_{18}H_{19}N_2SF_3$

Biały proszek, rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, acetonie. 2% wodny roztwór wykazuje pH 4,1. Temp. topn. 172—174°.

Jest to trankilizer, stosowany przy schizofrenii. Działa przeciwwymiotnie. Podaje się go doustnie w dawce 25 mg 3 razy dziennie.

ACEPROMAZINE

Plegicil. N-(3'-Dwumetyloaminopropylo)-3-acetylopromazyna.

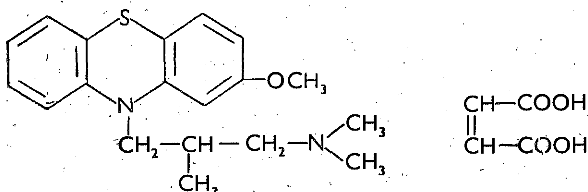


$C_{19}H_{22}N_2OS$

Silny trankilizer. Stosuje się go w stanach lęku, podniecenia, depresji. Podaje się doustnie 20 do 50, a nawet 100 mg dziennie.

LEVOMEPROMAZINE

Nozinan. Maleinian 1-N-(3'-dwumetyloamino-2'-metylopropylo)-3-metoksyfenotiazyny.



$C_{19}H_{24}N_2OS \cdot C_4H_4O_4$

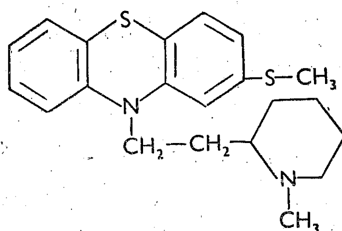
Biały, o beżowym odcieniu drobny proszek bez zapachu. Trudno rozpuszcza się w wodzie (0,3%) i w alkoholu (0,4%). Nasycony 0,3% wodny roztwór wykazuje pH 4,3. Jest wrażliwy na działanie światła. Temp. topn. około 190°.

Lek o działaniu sympatykolitycznym, nie mającym działania parasympatykolitycznego. Należy do *neuroplegica*. Jego działanie jest silniejsze od largaktylu. Ma on również silniejsze działanie jako potencjalizator przy narkozie. Stosuje się go głównie w psychiatrii, w zwalczaniu stanów depresji, melancholii, psychoz, strachu. Jako uboczne działanie występuje senność, hipotonia i przyspieszenie pulsu.

Podaje się go doustnie w ilości 2/3 dawki largaktylu, to znaczy dziennie 100 do 200 mg, podzielonych na 2 do 4 razy.

THIORIDAZINE

Melleril. N-(2'-[N'-metylopiperydyloetylo])-3-metylomerkaptofenotiazyna.

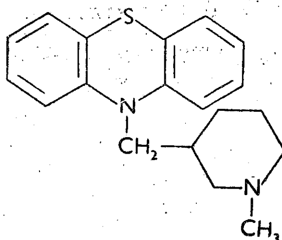


$C_{21}H_{26}N_2S_2$

Związek ten zawiera grupę merkaptometylową w pozycji 3 oraz rodnik metylopiperydynowy w łańcuchu bocznym. Grupy te mają decydujący wpływ na działanie farmakodynamiczne. Lek ten hamuje ośrodki podkorowe. Powoduje on psychiczne odprężenie, nie wywołując apatii. Stosuje się go w ambulatoryjnej i klinicznej psychoterapii, do leczenia stanów podniecenia różnego pochodzenia. Jest on dobrze znoszony i stosunkowo mało toksyczny. Podaje się go doustnie w dawce 10 do 30 mg kilka razy dziennie.

MEPAZINE

Pacatal. Lacumin. Pecazine. Octan N-(3'-metylopiperydylometylo)-fenotiazyny.

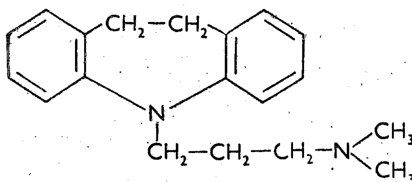


$C_{19}H_{22}N_2S$

Doskonały potencjalizator, dający spokojną, wystarczająco głęboką narkozę, nie wpływając na odruchy warunkowe. Podaje się go w leczeniu psychiatrycznym *per os* w dawkach 25 do 50 mg 3 do 4 razy dziennie.

TOFRANIL

Chlorowodorek N-(3'-dwumetyloaminopropylo)-iminodwubenzylu.



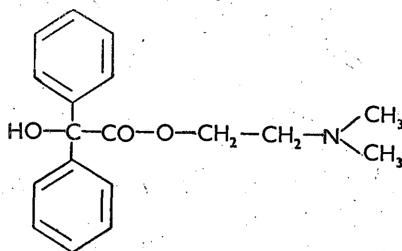
$C_{19}H_{24}N_2$

Działa jako *thymolepticum,* usuwając stany depresyjne. Stosuje się go w stanach depresji, w klimakterium, wyczerpaniu psychowegetatywnym. Podaje się go domięśniowo w dawce 75 do 200 mg dziennie w ciągu 14 dni, a następnie w postaci tabletek w dawce 75 do 100 mg dziennie.

2. POCHODNE KWASU OCTOWEGO

Do grupy *psychoplegica* względnie *neuroplegica* jako *ataractica* i *antiphobica* należą pochodne dwupodstawionego kwasu octowego, pochodne propandiolu, benzhydrolu.

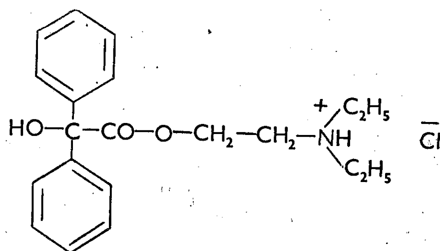
Do pochodnych dwupodstawionego kwasu octowego należą związki o właściwościach przeciwskurczowych. Przedstawicielem leków tej grupy jest Diphemin:



Zastąpienie grup metylowych przy atomie azotu u difeminy grupami etylowymi daje związek o właściwościach uspokajających. Związkiem tym jest:

BENAKTYZYNA — *BENACTIZINE*

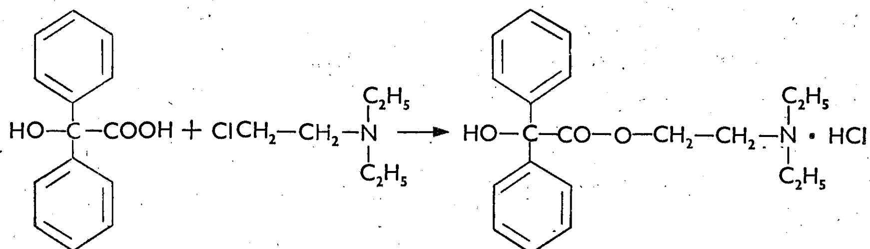
Suavitil. Suavetil. Arcadin. Beatilin. Cevanol. Parasan. Tranquilline. Chlorowodorek estru dwumetyloaminoetylowego kwasu dwufenylohydroksyoctowego.



$C_{20}H_{25}NO_3 \cdot HCl$

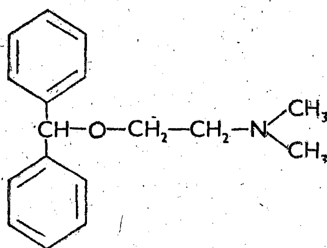
Biały krystaliczny proszek. Trudno rozpuszcza się w wodzie. Temp. topn. 177—178°.

Związek zsyntetyzowany został w r. 1936 przez Fournier. Otrzymuje się go przez estryfikację kwasu dwufenylohydroksyoctowego za pomocą chlorku dwuetyloaminoetylowego. Reakcję prowadzi się we wrzącym alkoholu izopropylowym (reakcja Horenstein-Pahlicke):



Właściwości farmakodynamiczne tego związku wykryte zostały dopiero w latach pięćdziesiątych.

Na skutek podobieństwa w budowie chemicznej do znanego już wówczas benadrylu:



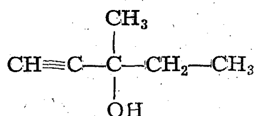
został on wypróbowany na działanie przeciwhistaminowe. Okazało się, że właściwości przeciwhistaminowe tej pochodnej są bardzo słabe. Występuje tu natomiast wybitne działanie na psychikę chorego: związek ten podnosi próg wrażliwości podniecenia psychicznego, nie wpływając ani na pamięć, ani na myślenie. Suawitil znalazł zastosowanie w leczeniu neuroz psychicznych, w bezsenności spowodowanej przyczynami natury psychicznej, uczucia strachu, depresji. Ma on szczególne właściwości uspokajające, nie wykazując wcale działania narkotycznego. Jest antagonistą amin budzących (np. benzedryny). Podaje się go w dawce 1 do 4 mg trzy razy dziennie.

3. POCHODNE PENTINOLU

Do tej grupy leków uspokajających — trankilizerów należą:

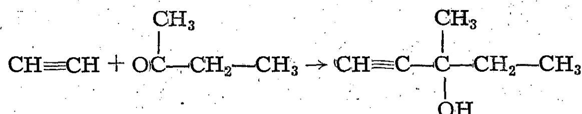
METHYLPENTYNOL

Allopropal. Atempol. Dormison. Dormocid. Imnudorm. Methylparafynol. Oblivon. Parafynol. Pentinol. Perlopan. Riposon. Somnesin. 3-Metylopentin-1-ol-3.



$C_6H_{10}O$

Związek ten otrzymuje się przez kondensację ketonu metyloetylowego z acetylenkiem sodowym. Reakcję prowadzi się w temperaturze niskiej, w ciekłym amoniaku w obecności czynników kondensujących, którymi może być sód, amidek sodu, wodorotlenek potasowy:



Lek ten stosowany był w latach 1950—1955 jako środek nasenny. Od r. 1955 stosuje się go jako środek uspokajający i odprężający psychicznie.

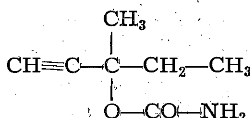
Podajemy go u kobiet podczas porodu. Nie wywiera on wówczas ubocznego działania ani na matkę, ani na dziecko. U dzieci podajemy go przed operacjami — dla usunięcia uczucia strachu.

Stosuje się go doustnie w dawkach 0,5 do 1 g co 3 godziny.

Przedawkowanie można leczyć przez dożylne podawanie dawek perwityny.

OBLIVON C

Karbaminian 3-metylo-1-pentino-3-olu.



$C_7H_{11}NO_2$

Otrzymuje się go przez estryfikację grupy hydroksylowej obliwonu kwasem karbaminowym.

Jest to *psychosedativum* o długotrwałym działaniu. Hamuje czynności ośrodkowego układu nerwowego w obrębie zwojów *(thalamus)*. Może być podawany w ciągu dłuższego okresu, ponieważ przy odpowiednim dawkowaniu nie ma działania hipnotycznego, nie wpływa również na oddech i ciśnienie krwi.

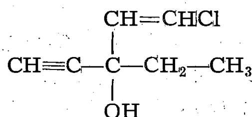
Stosuje się go w leczeniu stanów nadmiernego podniecenia, strachu, jako środek uspokajający przed operacjami. Podaje się go w dawce 100 do 200 mg 2 do 3 razy dziennie.

Dawki tej nie powinno się przekraczać, ponieważ mogą wystąpić działania uboczne, np. senność.

W przypadku podawania preparatów barbiturowych należy pamiętać, że ich działanie zostaje potęgowane przez Oblivon C.

ETHCHLORVYNOL

Placidil. Etylo-β-chlorowinyloetynylokarbinol. 3-β-Chlorowinylo-1-pentino-3-ol.



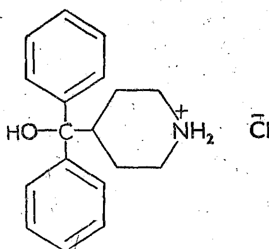
C_7H_9OCl

Lek o właściwościach uspokajających. Ma również działanie hipnotyczne i przeciwpadaczkowe oraz przeciwskurczowe.

4. INNE POCHODNE

AZACYCLONOL

Frenquel. Ataractan. Chlorowodorek α-(4-piperydylo)-benzhydrolu.

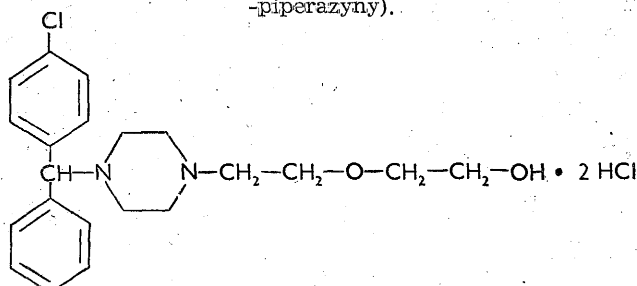


$C_{18}H_{21}NO \cdot HCl$

Izomer pipradrolu, pozbawiony działania pobudzającego psychomotorycznie. Stosowany jest w leczeniu schizofrenii. Powoduje on zanik halucynacji, hamuje czynność autonomicznego układu nerwowego. Podaje się go doustnie w dawce 40 mg 4 razy dziennie. Maksymalna dawka dzienna nie powinna przekraczać 400 mg.

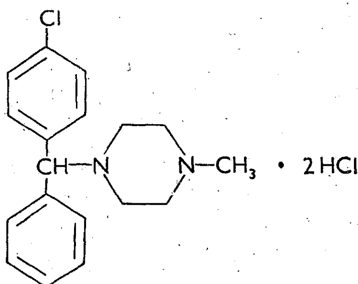
HYDROXYZINE

Atarax. Dwuchlowodorek 1-(4-chlorobenzhydrylo-4-[2-(2-hydroksyetoksy)-etylo]-piperazyny).



$C_{21}H_{27}N_2O_2Cl \cdot 2HCl$

Związek typu leków przeciwhistaminowych. Pod względem budowy zbliżony jest do dwuchlorowodorku 1-(4-chlorobenzhydrylo)-4-metylopiperazyny (Perazil):



Ataraks ma wyraźne działanie uspokajające. Prawdopodobnie wpływa na ośrodki w śródmózgowiu. Właściwe działanie ataraksu przypisuje się

podstawnikom rdzenia piperazynowego. Rdzeń ten ma być wektorem i modulatorem czynności.

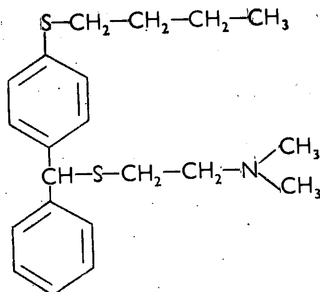
Stosuje się go jako *sedativum* autonomiczne w różnych zaburzeniach, przy których występują stany emocjonalne. U dzieci stosuje się go w stanach lękowych, np. przy oddzielaniu od rodziców. U dorosłych lek ten oddaje dobre usługi w bezsenności, zmęczeniu, strachu, np. w zabiegach dentystycznych lub przed zabiegiem operacyjnym.

Działanie ataraksu występuje już po upływie 15 minut. Dawkowanie jest indywidualne. Zazwyczaj podaje się go doustnie w dawce 25 mg 3 razy dziennie. W razie przedawkowania występują objawy zmęczenia, suchość w jamie ustnej.

Ataraks należy do grupy leków ujętych nazwą *ataractica.* Leki tej grupy nie działają na synapsy mózgowe i rdzeniowe, wskutek czego czynności ruchowe nie są przez nie hamowane lub są hamowane w słabym tylko stopniu. Nie działają kurarowo. Lek ten działa centralnie uspokajająco oraz adrenolitycznie, analgetycznie i przeciwwymiotnie.

CAPTODIAMINE

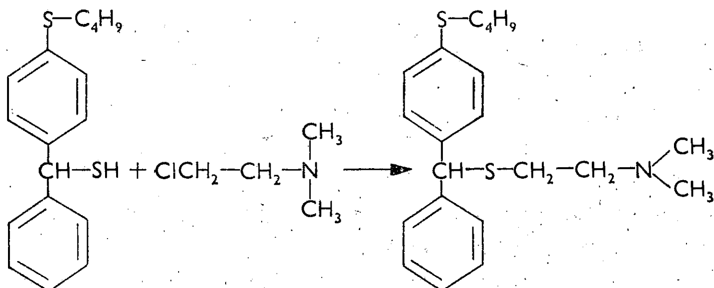
Captodian. Covatin. Suvren. Chlorowodorek siarczku p-butylomerkaptobenzhydrylo-2-dwumetyloaminoetylowego.



$C_{21}H_{29}NS_2$

Biały proszek o temperaturze topnienia 131—132°.

Otrzymuje się go przez kondensację merkaptanu 4-butylomerkaptobenzhydrylowego z chlorkiem dwumetyloaminoetylowym w roztworze w etanolu w obecności etoksylanu sodowego:



Chemicznie związek ten zbliżony jest do benadrylu, leku przeciwhistaminowego. Przedłuża on działanie nasenne pentabarbitalu, sam jednak narkozy nie wywołuje. Stosowany jest w leczeniu psychoneuroz. Podaje się go doustnie w dawce 50 do 100 mg 3 lub 4 razy dziennie.

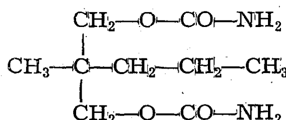
B. RELAXANTIA

W odróżnieniu od trankilizerów, leki tej grupy działają na rdzeń kręgowy i wskutek tego mają również słabe działanie kuraryzujące.

Najbardziej charakterystycznym przedstawicielem tej grupy jest:

MEPROBAMATE

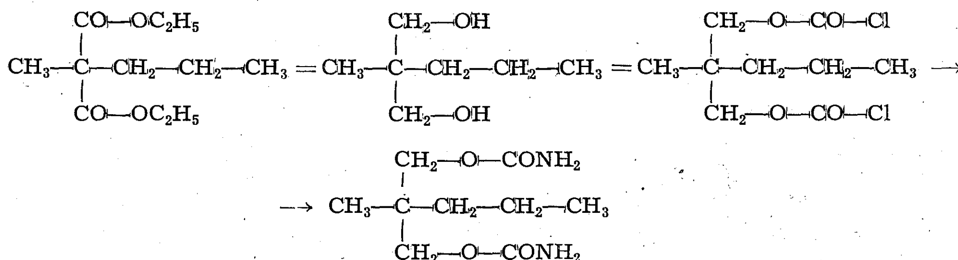
Aneural. Cirpon. Biobamat. Equanil. Miltaun. Meprospan. Miltown. Perequil. Oasil. Quaname. Resentil. Dwukarbaminian 2-metylo-2-propylopropan-1,3-diolu.



$C_9H_{18}N_2O_4$

Jest to biały proszek, prawie bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się słabo w wodzie, łatwo w alkoholu. Temp. topn. 105—106°.

Otrzymuje się go z estru dwuetylowego kwasu metylopropylomalonowego, który redukowany przechodzi w 2-metylo-2-propylo-1,3-propandiol. Związek ten poddaje się działaniu fosgenu w niskiej temperaturze, a otrzymana pochodna pod wpływem wodnego roztworu amoniaku przekształca się w meprobamat:



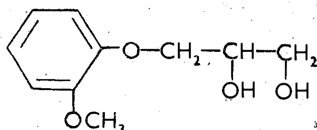
Lek ten pobudza ośrodkowy układ nerwowy na wysokości zwojów podstawowych (*thalamus* — wzgórze). Hamuje on równocześnie przenoszenie podniet nerwowych w synapsach, znosząc niektóre odruchy rdzeniowe. Powoduje odprężenie mięśni szkieletowych nie działając na czynności serca, oddechu itp.

Meprobamat stosowany jest w leczeniu neuroz, stanów napięcia, lęku oraz następstw tych stanów, np.: bezsenności. Leczy się nim pewne psychozy oraz używa w przygotowaniu i podtrzymaniu psychoterapii. Podaje

się go doustnie początkowo w dawce 400 mg 3 albo 4 razy dziennie, następnie dawkę obniża się do połowy.

REORGANIN

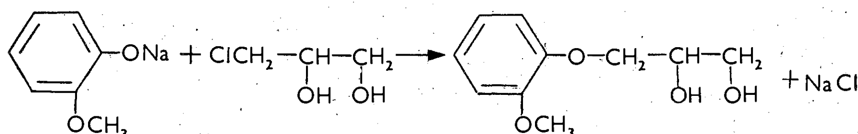
Guanar. Guajamar. Myocain. Neuroton. Eter gwajakolo-glicerynowy. 3-o-Metoksyfenoksypropan-1,2-diol.



$C_{10}H_{14}O_4$

Bezbarwna, krystaliczna substancja, łatwo rozpuszczająca się w wodzie. Temp. topn. 78°.

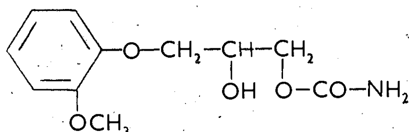
Otrzymuje się ją działaniem chlorohydryny glicerynowej na gwajakol względnie na jego sól sodową:



Pod względem budowy chemicznej reorganina jest bardzo zbliżona do mianezyny. Jednakże działanie kuraryzujące, a tym samym i toksyczność, zostaje tutaj znacznie osłabiona, a na pierwsze miejsce występują właściwości uspokajające centralne. Te właściwości spowodowały wprowadzenie reorganiny do leczenia nerwowych i psychicznych stanów napięcia, podniecenia, neuroz, lęku. Stosuje się ją również w psychoterapii. Podaje się drogą doustną w dawce 100 do 200 mg dwa do trzech razy dziennie.

ROBAXIN

Methocarbamol. 1-Karbaminian-3-o-metoksyfenoksy-2-hydroksypropylowy.



$C_{11}H_{15}NO_5$

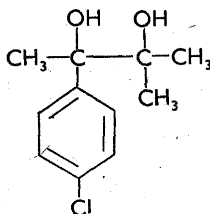
Robaxin hamuje wielosynaptyczne odruchy w rdzeniu kręgowym, nie działając obwodowo kuraryzująco. Powoduje to ogólne odprężenie mięśni szkieletowych. Związek ten znalazł zastosowanie w stanach psychotycznych i neurozach lękowych.

Podaje się go doustnie w dawce 1 g 4 razy dziennie — do 1,5 g 6 razy dziennie.

Preparat jest dobrze znoszony, może jednak wywołać działanie uboczne, jak brak apetytu, wymioty. Przy dłuższym stosowaniu konieczna jest kontrola obrazu krwi.

PHENAGLYCODOL

Ultran. 2-p-Chlorofenylo-3-metylo-2,3-butandiol.

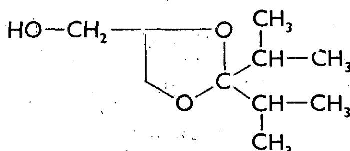


$C_{11}H_{15}O_2Cl$

Związek ten wywiera łagodne działanie depresyjne na centralny układ nerwowy. Stosuje się go jako środek uspokajający do zwalczania stanów emocjonalnych, strachu. Podaje się doustnie w dawce 250 do 500 mg dwa do czterech razy dziennie.

PROMOXOLANE

Dimethylane. Dimethyline. 2,2-Dwuizopropylo-1,3-dioksolano-4-metanol.



$C_{10}H_{20}O_3$

Lek o działaniu typu meprobamatu. Ma działanie zwalniające napięcie mięśni oraz uspokajające. Stosowany bywa jako środek przy zwalczaniu uczucia lęku, w alkoholizmie. Podaje się go doustnie w dawce 0,5 do 1 g 4 razy dziennie dla zniesienia uczucia strachu.

XXI. LEKI KURARYZUJĄCE

Ta grupa leków charakteryzuje się zwolnieniami napięcia mięśni szkieletowych *(musculorelaxantia)*. Ich działanie polega na porażeniu mięśni prążkowanych na skutek przerwania przenoszenia podniet z układu nerwowego, co uniemożliwia kurczenie się tych mięśni.

Porażenie mięśni prążkowanych można uzyskać za pomocą leków działających na:

1. **Ośrodkowy układ nerwowy** — na skutek hamowania synaps centralnych, np. za pomocą barbituranów w dużych dawkach.

2. **Rdzeń kręgowy** — blokowanie synaps, np. za pomocą mianezyny.

3. **Nerwy ruchowe** — blokowanie nerwów na skutek znieczuleń rdzeniowych.

4. **Płytkę końcową nerwów ruchowych** — na skutek zablokowania w synapsie pomiędzy nerwem ruchowym a prążkowanymi mięśniami za pomocą tak zwanych leków porażających neuromuskularnych.

Leki działające porażająco na mięśnie dzielimy więc na trzy grupy:

1. działające centralnie,
2. działające na zwoje nerwowe,
3. działające na płytkę ruchową.

Ostatnia grupa leków stanowi ciała kuraryzujące.

Mechanizm działania leków blokujących neuromuskularnie można wytłumaczyć na podstawie acetylocholinowej teorii przenoszenia bodźców od nerwów ruchowych do włókien mięśniowych. Podrażnienie nerwów ruchowych uwalnia acetylocholinę w sąsiedztwie płytki ruchowej, anatomicznego połączenia pomiędzy mięśniem a włóknem nerwowym. Uwolniona acetylocholina depolaryzuje płytkę ruchową, wskutek czego powstaje w niej pewien potencjał elektryczny, który drażni włókna mięśniowe i powoduje ich skurcz. Acetylocholina uwolniona na skutek podrażnienia nerwów ruchowych ulega szybko hydrolizie pod działaniem fermentu esterazy cholinowej. Powstają produkty nieczynne: cholina i kwas octowy. Acetylocholina działa tylko w pewnym ściśle oznaczonym zakresie stężenia: w przypadku stężenia mniejszego od dolnej granicy „progu działania" lub większego — od górnej granicy tego progu skurcz mięśni nie następuje. Tłumaczy to, dlaczego zastrzyk większych dawek acetylocholiny lub ciał hamujących działanie esterazy cholinowej może wywołać działanie typu kurary. W tych warunkach w płytce ruchowej powstaje zbyt wielkie stężenie acetylocholiny, leżące powyżej górnej granicy fizjologicznej. Ponieważ ciała kuraryzujące nie przeszkadzają uwalnianiu się acetylocholiny, ani też nie hamują czynności esterazy cholinowej, należy przyjąć, że podnoszą one próg działania, próg podrażnienia mięśni dla acetylocholiny. W istocie efekt ten można otrzymać przez obniżenie potencjału płytki ruchowej. Jeżeli wartość potencjału obniży się o 30% wartości normalnej, wówczas mięsień nie może już być pobudzony.

Na podstawie tego mechanizmu przenoszenia podniet można przyjąć kilka możliwości przeprowadzenia bloku neuromięśniowego:

1) na skutek hamowania uwalniania się acetylocholiny (np. pod działaniem prokainy, jonów $Mg^{\cdot\cdot}$, braku jonów $Ca^{\cdot\cdot}$) lub też na skutek braku acetylocholiny (np. w obecności toksyny kiełbasianej);

2) przez podniesienie wartości progu podrażnienia płytki ruchowej przez acetylocholinę (np. na skutek wyparcia przez alkaloidy kurary) — leki kurarowe (ortokurarowe);

3) przez depolaryzację płytki ruchowej (np. za pomocą dekametonium, jonów $K^{\cdot}$) — leki leptokurarowe;

4) przez podniesienie stężenia acetylocholiny ponad górną granicę podrażnienia (np. za pomocą antycholinoesteraz).

Pod względem mechanizmu działania leki kuraryzujące dzielimy więc na dwie grupy:

1) działające na skutek wypierania acetylocholiny, podnoszące wartość progu podrażnienia płytki ruchowej;

2) działające na skutek zmniejszenia potencjału płytki.

Do tego dochodzą jeszcze

3) leki działające na rdzeń kręgowy.

A. LEKI WYPIERAJĄCE ACETYLOCHOLINĘ

Przedstawicielami tej grupy — grupy ortokurary — są:

KURARA

Curare. Urari.

Otrzymuje się ją przez wyciąganie z różnych gatunków *Strychnos toxifera, letalis, diaboli, Castelnaei.* Używana ona była przez Indian dorzecza Amazonki i Orinoko do zatruwania strzał. W ciągu pewnego czasu nieznane były rośliny, z których pochodziła kurara, przeto w handlu gatunki jej nazwano od naczynia, w jakim dostarczano ją do handlu. Do najczęściej spotykanych gatunków należą:

1. *Tubo-curare,* dostarczana w rurach bambusowych.
2. *Calebassa-curare,* dostarczana w wydrążonych dyniach.
3. *Jarra-curare,* dostarczana w garnkach glinianych.

Kurara działa na zakończenia nerwów ruchowych. Wprowadzona bezpośrednio do krwi powoduje porażenie najpierw powiek, mięśni aparatu mowy, następnie mięśni karku, kończyn, później głowy i szyi, w końcu mięśni oddechowych. Śmierć następuje przy całkowitym zachowaniu świadomości na skutek porażenia oddechu. Kurara podana doustnie nie działa trująco, ponieważ w tych warunkach w ustroju nie może nagromadzić się dawka śmiertelna: resorpcja z przewodu pokarmowego jest wolna, wydalanie przez nerki szybkie. W przypadku chorych nerek podawanie kurary *per os* jest niebezpieczne.

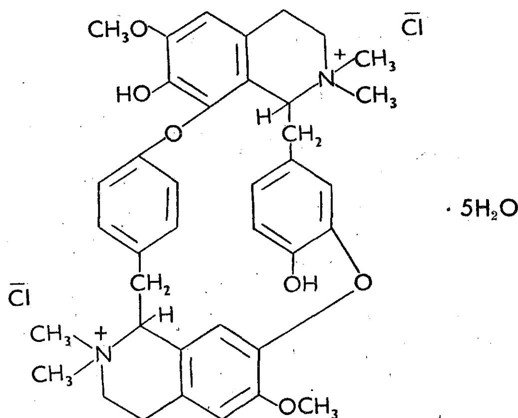
INTOCOSTRIN

Stanowi oczyszczony wyciąg z rośliny *Chondodendron tomentosum.* Działanie tego wyciągu polega na obecności w nim d-tubokuraryny.

Działanie kurary zależy od zawartych w niej alkaloidów. Spośród alkaloidów kurary najlepiej poznaną i stosowaną w lecznictwie jest:

Myostanin. Curalgesin. Curarin. Tubarine. Tubadil.

Alkaloid ten w lecznictwie używany jest w postaci soli, jako chlorowodorek.




$C_{38}H_{44}N_2O_6Cl_2 \cdot 5H_2O$

Białe lub żółte kryształki bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie i spirytusie 95°, łatwo rozpuszcza się w wodzie gorącej, prawie nie rozpuszcza się w chloroformie i eterze. Alkaloid ten skręca płaszczyznę światła spolaryzowanego w prawo: $[\alpha]_D^{20}$ +210 do +220°. Temperatura topnienia 274—275° z pienieniem.

D-Tubokurarynę otrzymuje się z tubokurary. Żywicę kurarę zadaje się kwasem pikrynowym, a następnie otrzymane pikryniany hydrolizuje za pomocą mieszaniny rozcieńczonego kwasu solnego i rozpuszczalnika organicznego, nie mieszającego się z wodą. Rozpuszczalnik ten winien jednak dobrze rozpuszczać kwas pikrynowy. W tych warunkach kwas pikrynowy, uwolniony po rozszczepieniu, przechodzi do rozpuszczalnika organicznego, a sole alkaloidów pozostają w roztworze.

D-Tubokuraryna znalazła zastosowanie przy narkozie. Podana razem z małymi ilościami zwykłych środków narkotycznych, jak np. eter lub cyklopropan, wywołuje pełną narkozę i całkowite zwiotczenie mięśni szkieletowych, przez co umożliwia pracę chirurga.

Działanie kurary tłumaczy się między innymi hamowaniem czynności acetylocholiny — fizjologicznego przenośnika bodźców. Z tego względu w przypadkach zatrucia kurarą jako *antidotum* stosuje się leki powodujące gromadzenie się acetylocholiny, np. na skutek niszczenia lub unieczynnienia esterazy cholinowej. Lekami takimi są: fizostygmina, prostygmina, guanina, tensilon.

D-Tubokuraryna używana jest też w postaci tak zwanych depot-preparatów. Do nich należą: Delacurin, Depo-Curarin. Stanowią one zawiesinę d-tubokuraryny w oleju arachidowym w obecności ciał zwalniających resorpcję.

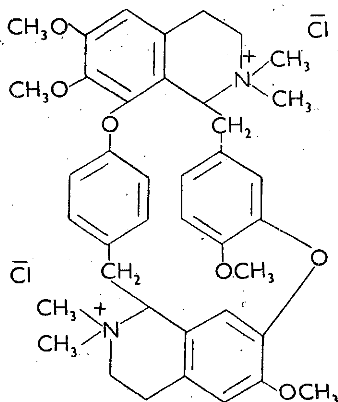
D-Tubokuraryna zawiera w swojej cząsteczce szereg charakterystycznych grup: dwa pierścienie czterohydroizochinolinowe, których atomy azotu mają charakter czwartorzędowy. Oba te pierścienie łączą się z dwoma resztami hydroksybenzylowymi. Cząsteczka d-tubokuraryny zawiera nadto dwie grupy wodorotlenowe wolne oraz dwie grupy metoksylowe. Ważne jest również, że pomiędzy dwoma atomami czwartorzędowego azotu istnieje mostek łączący, zawierający w najbliższej odległości 10 atomów: 9 atomów węgla i 1 atom tlenu.

Estryfikacja wolnych grup wodorotlenowych daje zmiany w działaniu. Jeżeli eteryfikacji dokonamy za pomocą alkoholu metylowego, wówczas otrzymamy związek o działaniu 9 razy silniejszym od d-tubokuraryny. Eteryfikacja wyższymi alkoholami powoduje obniżenie działania: wprowadzenie grup etoksylowych obniża działanie, a grupy butoksylowe powodują całkowite zniknięcie działania.

Na podstawie tych spostrzeżeń wprowadzono do lecznictwa pochodną metylową d-tubokuraryny:

MECOSTRIN

Chlorowodorek dwumetylo-d-tubokuraryny. Eter dwumetylowy chlorowodorku d-tubokuraryny.



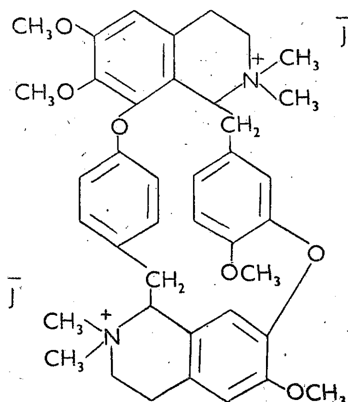

$C_{40}H_{43}N_2O_6Cl_2$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w alkoholu, rozpuszcza się w wodzie.

Związek ten ma działanie i zastosowanie takie samo jak d-tubokuraryna. Ma on jednak przewagę nad d-tubokuraryną, ponieważ rzadziej prowadzi do porażenia oddechu. Na skutek nieco silniejszego działania dawkowanie jego jest mniejsze. Podaje się go dożylnie. Przeciętna dawka początkowa dla dorosłych wynosi 2 do 3 mg. Przy narkozie eterowej dawka chlorowodorku dwumetylo-d-tubokuraryny powinna być zmniejszona do $^1/_3$ normalnie stosowanej z innymi anestetykami. Roztwory iniekcyjne utrwalane są przez dodanie 0,9% alkoholu benzylowego.

METUBINE

Jodowodorek dwumetylo-d-tubokuraryny. Eter dwumetylowy jodowodorku d-tubokuraryny.





$C_{40}H_{48}N_2O_6J_2$

Biały lub bladożółty krystaliczny proszek bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie, bardzo słabo w alkoholu.

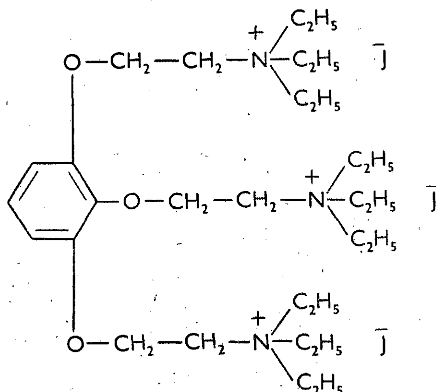
Stosuje się go tak samo jak chlorek tubokuraryny. Nie podaje się go pacjentom wrażliwym na jod. Podaje się go dożylnie zwykle w dawce początkowej 2 mg.

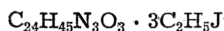
Działanie kuraryzujące związane jest z obecnością w cząsteczce czwartorzędowych atomów azotu. Związki o dobrym działaniu kuraryzującym winny zawierać co najmniej dwa takie atomy. Obecność tylko jednego czwartorzędowego atomu daje związki mniej czynne, przy czym wyraźnie występuje u nich działanie typu muskaryny, nikotyny, atropiny oraz działanie centralne. Te działania są niepotrzebne, a często nawet szkodliwe.

Do tego szeregu leków kuraryzujących należą ponadto:

FLAXEDIL

Gallamin. Sincurarine. Retensin. Pirolaxon. *Gallamine triethiodide*. Jodek benzeno-1,2,3-trój-(etoksy-β-trójetyloamoniowy).

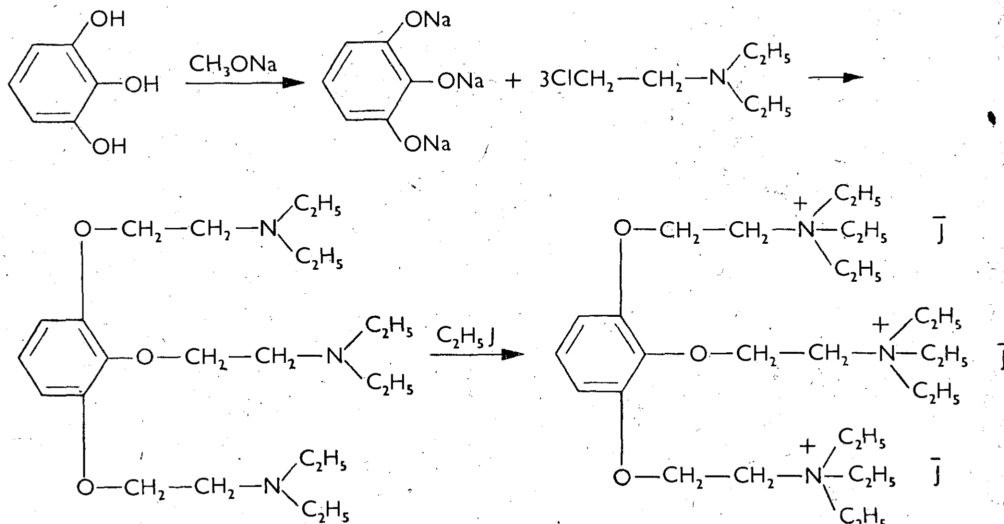




$C_{24}H_{45}N_3O_3 \cdot 3C_2H_5J$

Biały, włoskowaty, higroskopijny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu. 2% wodny roztwór jest klarowny i bezbarwny i prawie obojętny (pH około 5,8). Temp. topn. 230—235°.

Lek ten otrzymuje się z pirogalolu, który działaniem metyloksylanu sodowego przekształca się w pochodną trójsodową. Otrzymaną pochodną kondensuje się z 1-chloro-2-dwuetyloaminoetanem w środowisku toluenu. Otrzymany produkt poddaje się działaniu jodku etylowego:



Lek o podobnym działaniu do kurary, wywołuje zwolnienie napięcia mięśni szkieletowych. W przeciwieństwie do kurary i jej pochodnych związek ten ma słabe działanie na zwoje autonomiczne. Stosuje się go przy narkozie do uzyskania całkowitego zwiotczenia mięśni. Używa się go również w ortopedii do zmniejszenia przykurczów mięśni.

Podaje się go dożylnie w postaci roztworu wodnego. Dawka winna być dobrana indywidualnie przy starannej obserwacji pacjenta. Teoretycznie dawka początkowa wynosi 1 mg/kg. Przy długotrwałych procesach można wstrzykiwać dalsze dawki 0,5 do 1 mg/kg w odstępach co 40 do 50 minut. Flaksedil działa kumulatywnie tak samo jak kurara.

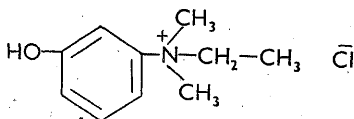
Leku tego nie wolno podawać przy *myasthenia gravis.* U pacjentów wrażliwych na jod mogą wystąpić objawy hipertyreozy.

Stosowanie flaksedilu wymaga nadzwyczajnej ostrożności. Może on być podawany tylko wtedy, jeżeli pod ręką lekarza znajdują się środki ratownicze, jak urządzenie do terapii tlenowej, sztuczne oddychanie oraz odtrutki. W tym przypadku stosuje się tych samych antagonistów co i przy kurarze. Najlepszym *antidotum* jest siarczan neostygminy (0,5 do 1,5 mg). Równoczesne podawanie siarczanu atropiny usuwa autonomiczne działanie neostygminy.

Do antagonistów kurary należy:

CHLOROWODOREK EDROFONIUM

Edrophonium chloride. Tensilon. Chlorowodorek dwumetyloetylo-(3-hydroksyfenylo)-amoniowy.

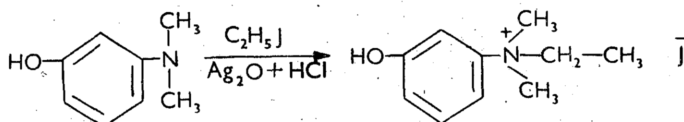




$C_{10}H_{16}NO \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo łatwo w alkoholu. 1% wodny roztwór jest kwaśny, jego pH wynosi 4,0 do 5,0. Temp. topn. 162—163° (rozkład).

Otrzymuje się go z 3-dwumetylofenolu, który poddany działaniu jodku etylu w gorącym acetonie przechodzi w edrofonium.

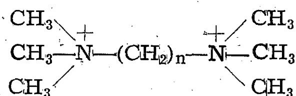


Lek ten hamuje czynność esterazy cholinowej, a więc przyczynia się do gromadzenia się acetylocholiny. Stanowi on więc antagonistę leków zwalniających napięcie mięśni szkieletowych, jak np. tubokuraryny, które działają na skutek wypierania acetylocholiny.

Stosuje się go jako *antidotum* przeciwko obwodowemu działaniu substancji kuraryzujących, dla zniesienia porażenia mięśni, jeżeli to jest już niepotrzebne, albo też dla zwolnienia porażenia na skutek przedawkowania kurary (mięśnie oddechowe). W dużych dawkach preparat sam działa kuraryzująco i może wzmóc działanie kuraryzujące, dlatego jest stosowany tylko wtedy, kiedy możliwa jest obserwacja oddechu.

B. LEKI ZMNIEJSZAJĄCE POTENCJAŁ PŁYTKI KOŃCOWEJ

Działanie kurary związane jest z obecnością w jej cząsteczce dwóch czwartorzędowych atomów azotu, przy czym pomiędzy tymi atomami znajduje się łańcuch o 10 ogniwach atomowych. Z rozważań tych wynikała możliwość otrzymania syntetycznych leków kuraryzujących. W ten sposób wprowadzono do lecznictwa grupę związków metoniowych. Są to pochodne polimetyleno-bis-trójmetyloamoniowe o ogólnym wzorze:



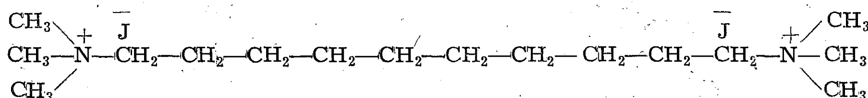
W badaniach nad związkami metoniowymi okazało się, że długość łańcucha, łączącego oba atomy czwartorzędowego azotu, ma decydujące zna-

czenie: związki o 10 grupach —CH_2— metylenowych mają wybitne działanie kuraryzujące, podczas gdy pochodne o 5 lub 6 grupach metylenowych nie wykazują tego działania. Blokują one zwoje układu autonomicznego i wskutek tego rozszerzają naczynia krwionośne, obniżają ciśnienie krwi, a zatem należą do leków hipotensyjnych.

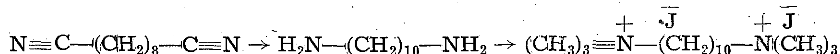
Z grupy metoniowej — do leków kuraryzujących, obniżających potencjał płytki końcowej, depolaryzujących ją, należą:

EULISSIN

Decacuran. Syncurin. Jodek dekametonium. *Dekamethonium jodatum. Decamethonium jodide.* C 10. Dwujodek dekano-bis-trójmetyloamoniowy.



Związek ten otrzymuje się z cyjanku oktometylenowego, który redukowany przechodzi w dekametylenodwuaminę. Powstała pochodna metylowana jodkiem metylu daje jodek dekametonium:

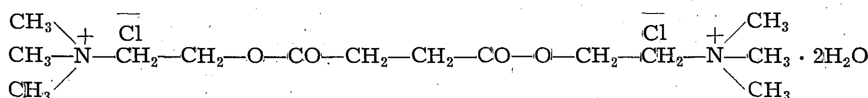


Jest to środek o działaniu kuraryzującym dwukrotnie silniejszym od d-tubokuraryny. Należy do środków silnie działających. Jego przedawkowanie wymaga natychmiastowego przeciwdziałania.

Podobne działanie wywierają inne pochodne, do których należą:

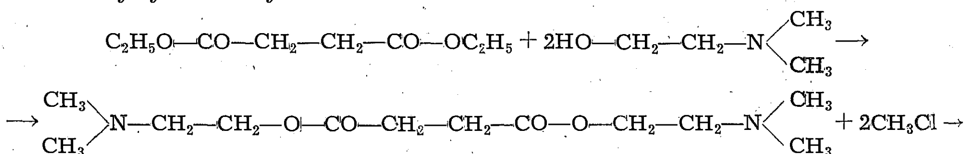
CHLOREK SUKCYNYLOCHOLINY — *SUCCINYLCHOLINE CHLORIDE*

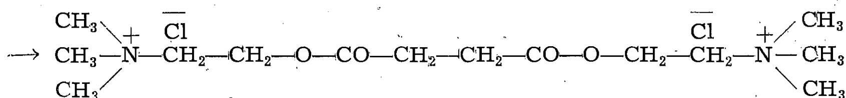
Chlorek anektyny. Chlorek queliciny. Succicuran. Scolina. Celocurin. Lystenon. Brewidil M. Wodzian chlorku sukcynylo-bis-choliny. Suxamethonium chloride.



Biały, krystaliczny proszek o słabo gorzkim smaku. Rozpuszcza się w wodzie i w metanolu, słabo rozpuszcza się w etanolu (0,42%). 2% wodny roztwór jest kwaśny; jego pH wynosi 3,0 do 4,5. Temperatura topnienia dwuwodzianu 163—165°.

Otrzymuje się go przez estryfikowanie bursztynianu dwuetylowego za pomocą 2-dwumetyloaminoetanolu. Otrzymany bursztynian bis-dwumetyloaminoetylowy działaniem chlorku metylu przeprowadza się w chlorek sukcynylocholiny:



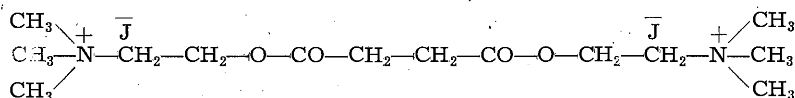


Jest to środek blokujący mioneuralnie, wywiera działanie kuraryzujące. Jego działanie jest krótsze aniżeli chlorku d-tubokuraryny. Działanie to zostaje przedłużone przez leki blokujące esterazę cholinową, jak fizostygmina, neostygmina, prokaina, edrofonium. W przypadku niebezpieczeństwa porażenia oddechu nie wolno podawać tych leków.

Sukcynylocholina używana jest w lecznictwie w postaci innych soli:

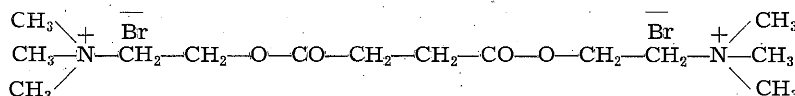
JODEK SUKCYNYLOCHOLINY — *SUCCINYLCHOLINUM JODATUM*

Suxamethonium jodatum. Succinyldicholin. Succinyl.



BROMEK SUKCYNYLOCHOLINY — *SUCCINYLCHOLINUM BROMATUM*

Succinylcholine bromide. Suxamethonium bromide. Suxamethonium bromatum.

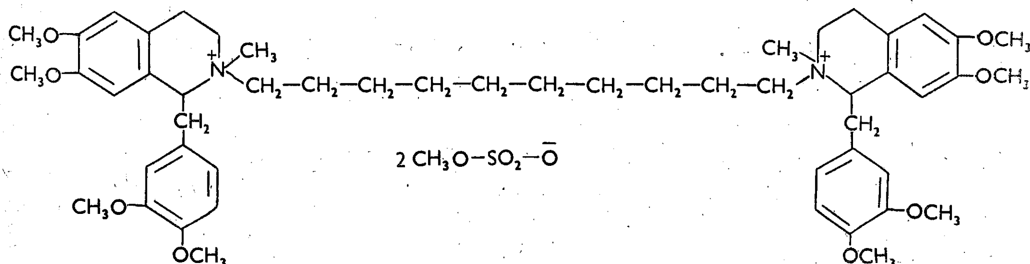


Biały lub kremowobiały proszek prawie bez zapachu, o smaku słabo gorzkim. Rozpuszcza się w 0,3 części wody, w 5 częściach alkoholu 95°. Nie rozpuszcza się w chloroformie i eterze naftowym. Temp. topn. 225°. Z roztworem reinekanu amonowego w środowisku zakwaszonym kwasem siarkowym daje osad o zabarwieniu goździków.

Sukcynylocholinę podaje się dożylnie do wywołania kompletnego zwiotczenia mięśni w dawce 0,05 do 0,1 g chlorku, do niekompletnego zwolnienia napięcia mięśni w dawce 0,015 do 0,04 g.

LAUDOLISSIN

Metanosulfonian dekametyleno-1,10-bis-laudanozyny. Metylosiarczan dekametyleno-1,10-bis-1,2,3,4-czterohydro-1-(3,4-dwumetoksybenzylo)-2-metylo-6,7-dwumetoksyizochinoliny. *Laudexium methylsulphate.*





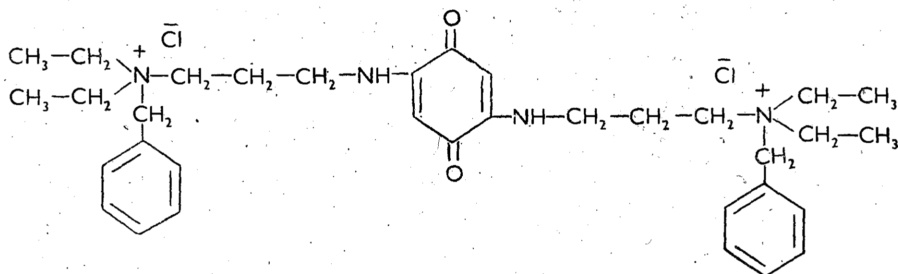
$C_{52}H_{74}N_2O_8 \cdot CH_3O—SO_2—O$

Lek ten działaniem swoim jest najbardziej zbliżony do chlorku d-tubokuraryny. Jego siła działania wynosi połowę działania d-tubokuraryny.

Do tej grupy leków zalicza się również pochodne otrzymane przez włączenie do łańcucha grup pierścieniowych. Tu należy:

MYTOLON

Benzochinonio. 2,5-bis-(3-Dwuetyloaminopropyloamino)-benzochinono-bis--chlorobenzylan.



$C_{34}H_{50}N_4O_2Cl_2$

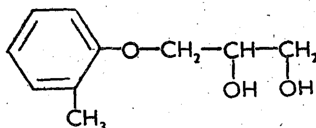
Jest to lek bezpieczny, ponieważ dawka toksyczna jest 1500 razy większa od dawki potrzebnej do wywołania działania terapeutycznego. Podaje się go w zastrzykach w dawce 9 do 15 mg razem z pentotalem.

C. LEKI DZIAŁAJĄCE NA RDZEŃ KRĘGOWY

Zwolnienie napięcia mięśni szkieletowych można otrzymać za pomocą leków o działaniu obwodowym, np. leków kuraryzujących, można też otrzymać za pomocą środków działających na rdzeń kręgowy, blokujących w nim synapsy zwojowej. Do tej grupy leków należą:

MIANEZYNA — *MYANESIN*

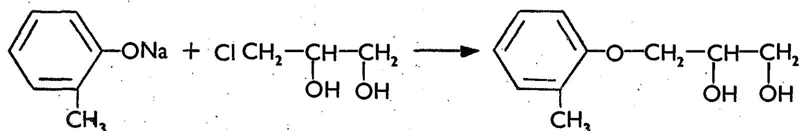
Mephenesin. Tolserol. Tolserone. Miolisina. Sinan. Relaxar. Antodyne. Curythane. Myocuran. Relaxil. 1,2-Dwuhydroksy-3-(o-metylofenoksy)-propan. 3-o-Toloksy-1,2-propandiol.



$C_{10}H_{14}O_3$

Białe kryształy lub bezbarwny krystaliczny proszek prawie bez zapachu. Rozpuszcza się w wodzie w stosunku 1 : 100. Jego rozpuszczalność w wodzie podnoszą niektóre ciała, jak mocznik, etylouretan. Rozpuszcza się w alkoholu, propylenie, glikolu i w chloroformie. Temp. topn. 70—72°.

Związek ten otrzymuje się z o-krezolanu sodowego, działając nań chlorhydryną glikolową, czyli 1-chloro-2,3-propandiolem w obecności etoksylanu sodowego:

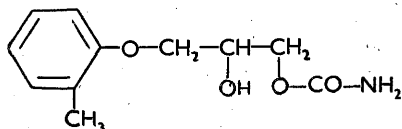


Jest to lek o słabych właściwościach miejscowo znieczulających. Osłabia on napięcie mięśni szkieletowych, przy czym nie ma działania porażającego oddech. Znalazł on zastosowanie przy wywoływaniu narkozy. Podaje się go łącznie z pochodnymi kwasu barbiturowego, zwłaszcza w chirurgii jamy brzusznej. Ma on również właściwości centralnie uspokajające.

Działanie znoszące napięcie mięśni szkieletowych przypisuje się tutaj występującemu w cząsteczce mianezyny ugrupowaniu —O—CH_2—CH(OH)—CH_2(OH). Duże znaczenie ma tutaj długość łańcucha bocznego: maksimum działania występuje u pochodnych o 3 atomach węgla. Przy zwiększeniu długości łańcucha aktywność powstałych związków maleje albo znika całkowicie.

KARBAMINIAN MEFENEZYNY

Tolseram

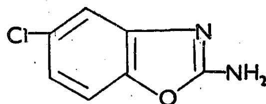


$C_{11}H_{15}NO_4$

Estryfikacja mianezyny kwasem karbaminowym nie zmniejsza działania. Ponieważ jednak powstały ester jest słabiej rozpuszczalny, resorpcja jego z przewodu pokarmowego jest wolniejsza, a jego działanie trwa dłużej.

ZOXAZOLAMINE

Flexin. 2-Amino-5-chlorobenzoksal.



$C_7H_5N_2OCl$

Biały lub kremowy krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu.

Lek ten działa podobnie do mianezyny, lecz jego działanie trwa dłużej. Jest on bardziej bezpieczny, a zmęczenie mięśniowe, występujące po za-

stosowaniu obu leków, jest mniejsze po zoksazolaminie. Zoksazolaminę podaje się drogą doustną w dawkach 250 do 500 mg dwa do czterech razy dziennie podczas jedzenia.

XXII. LEKI MIEJSCOWO ZNIECZULAJĄCE

Środkami miejscowo znieczulającymi nazywamy takie leki, które w miejscu zastosowania znoszą lub zmniejszają wrażliwość na ból. Leki te blokują, albo też przerywają przewodnictwo nerwów czuciowych i ruchowych. Jednakże na włókna czuciowe zawsze działają szybciej i przy odpowiednio dobranym stężeniu leku można osiągnąć zniesienie czucia nie porażając ruchu.

Znieczulenie miejscowe można otrzymać różnymi sposobami. Zależnie od tego odróżniamy:

1. Znieczulenie powierzchniowe, osiągane przez zwilżanie śluzówek stężonymi roztworami (10 do 20%) środków miejscowo znieczulających.
2. Znieczulenie infiltracyjne — otrzymane przez wstrzykiwanie do tkanki roztworów rozcieńczonych (0,1 do 4%).
3. Znieczulenie blokujące — otrzymane przez wstrzykiwanie do pnia nerwowego.
4. Znieczulenie kręgowe — wstrzykiwanie do kanału kręgowego.

Działanie środków miejscowo znieczulających polega na blokowaniu lub przerwaniu przewodnictwa nerwów czuciowych i trwa tak długo, jak długo pozostają one w tkance znieczulanej. Czas trwania działania tych leków zależy więc od szybkości zaabsorbowania ich przez krew, a zatem od stopnia ukrwienia danego miejsca. Z tego powodu do środków miejscowo znieczulających dodaje się leki zwężające naczynia krwionośne (adrenalina, korbazyl) w celu zmniejszenia odpływu krwi od znieczulanego miejsca.

Wszystkie środki miejscowo znieczulające mają dużą toksyczność, a tolerancja chorych na nie jest różna. Z tego względu stosując te leki powinno się zachować dużą ostrożność: lekarz powinien mieć w pogotowiu aparat tlenowy i środki znoszące działanie trujące tych leków. Do takich środków należą pochodne kwasu barbiturowego.

Leki miejscowo znieczulające wywierają również działanie na centralny układ nerwowy, przy czym środki syntetyczne działają słabiej od naturalnych (kokaina) i dlatego nie powodują nałogu.

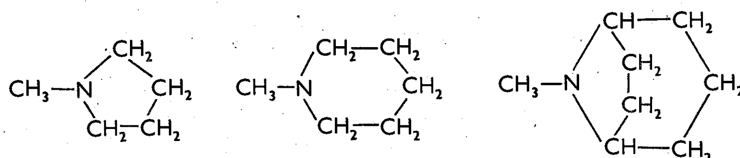
Pierwszym lekiem znieczulającym miejscowo, zastosowanym w lecznictwie, była kokaina — benzoilometyloekgonina. Alkaloid ten został otrzymany w r. 1860 z liści *Erythroxylon coca*. Równocześnie wykryto jego działanie znieczulające miejscowo. Nie wyzyskano jednak tego spostrzeżenia w lecznictwie. Po raz drugi właściwości te wykrył Koller w r. 1884.

Od tego czasu staje się ona bardzo ważnym lekiem. Zastosowanie kokainy w lecznictwie jest jednak ograniczone, ponieważ ma ona właściwości toksyczne oraz zdolność wywoływania stanów odurzenia, co prowadzi do nadużywania jej i powstania nałogu.

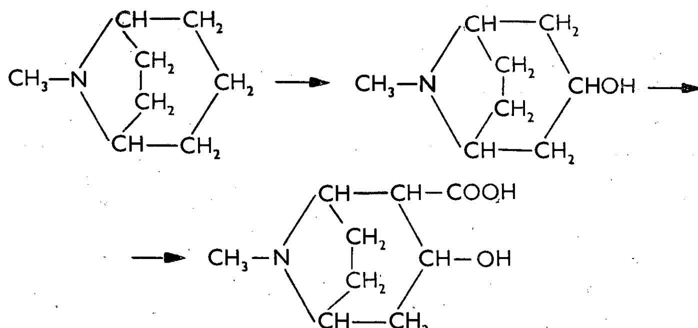
Próby przekształcenia naturalnej kokainy w ten sposób, aby przy niezmienionej działalności farmakodynamicznej nie wywoływała nałogu, doprowadziły do otrzymania wielkiej liczby syntetycznych leków o działaniu znieczulającym miejscowo.

Podstawą tych przekształceń było dokładne wyjaśnienie budowy cząsteczki kokainy. Prace te rozpoczęły się przez stwierdzenie, że kokaina, poddana działaniu czynników hydrolizujących, rozpada się na alkohol metylowy, kwas benzoesowy i ekgoninę.

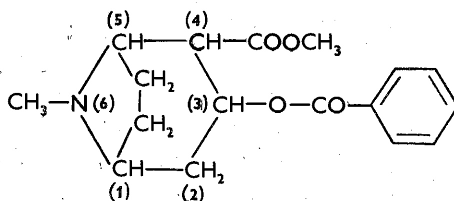
Budowę ekgoniny wyjaśnił Willstätter w r. 1898. Szkielet tego ciała stanowi pierścień tropanowy o 7 atomach węgla, utworzony przez połączenie pierścieni pirolidynowego i piperydynowego przy jednym wspólnym atomie azotu:



Wprowadzenie wodorotlenu do grupy metylenowej tropanu daje alkohol — tropinę, dalsze wprowadzenie grupy karboksylowej do sąsiedniego atomu węgla prowadzi do EKGONINY:



Zestryfikowanie grupy karboksylowej alkoholem metylowym, a grupy wodorotlenowej kwasem benzoesowym daje benzoilometyloekgoninę = kokainę:

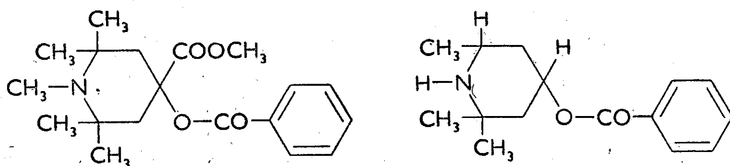


W cząsteczce kokainy występuje więc kilka grup charakterystycznych: benzoilowa, metylowa, ekgonina. W celu stwierdzenia, która z tych grup powoduje znieczulające miejscowo właściwości kokainy, przeprowadzono syntezy kilku preparatów. Usuwano kolejno grupy charakterystyczne lub zastępowano je innymi grupami. Badania te doprowadziły do stwierdzenia, iż działanie znieczulające kokainy zależy nie od jednej tylko grupy, lecz od wszystkich trzech, od ich chemicznego wpływu na charakter cząsteczki. Biologiczna jej aktywność spowodowana jest jednak w pierwszym rzędzie przez grupę benzoilową, która prawdopodobnie jest czynnikiem pośredniczącym w reakcji substancji nerwowej tkanek z kokainą. Zastąpienie tej grupy innymi rodnikami kwasowymi prowadzi zawsze do zmniejszenia, a nawet całkowitego zaniku właściwości znieczulających.

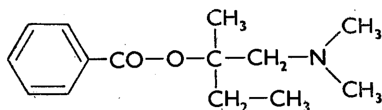
Grupa metylowa odgrywa również pewną rolę: usunięcie jej powoduje całkowity zanik działania. Grupę metylową można jednak zastąpić pokrewnymi rodnikami alkilowymi, jak np. etylowym lub propylowym bez szkody dla działania. Znaczenie tej grupy polega więc tylko na tym, że zastępuje ona wodór grupy karboksylowej, nadając całej cząsteczce charakter estru. Grupa kwasowa znosi działanie farmakodynamiczne związku i dlatego powinna być estryfikowana.

Druga grupa metylowa, związana z atomem azotu, nie ma tego znaczenia. Udowodniono to przez jej usunięcie. Otrzymany związek, kokaina odmetylowana = norkokaina, ma niezmienione działanie farmakodynamiczne kokainy.

Z badań tych wynika, że zasadniczy wpływ na działanie cząsteczki kokainy wywiera grupa benzoilowa. Pozwoliło to otrzymać szereg produktów syntetycznych o działaniu znieczulającym miejscowo. Pierwsze prace w tym kierunku zostały wykonane przez Scheringa w r. 1898. Dla zachowania podobnej struktury wyszedł on z pierścienia piperydynowego, do którego wprowadził między innymi resztę benzoilową. W ten sposób otrzymał dwie pochodne, które nazwał EUKAINA A i EUKAINA B:



Istotny jednak postęp w dziedzinie syntezy środków miejscowo znieczulających stanowią prace E. Fourneau. Założył on mianowicie, że działanie miejscowo znieczulające wystąpi u aminoalkoholokwasów po zestryfikowaniu ich kwasem benzoesowym. Okazało się jednak, że tego rodzaju pochodne o niskim ciężarze cząsteczkowym drażnią tkanki. Z tego powodu zatrzymał się on na estrach benzoesowych aminoalkoholi i w r. 1904 otrzymał pierwszy preparat benzoiloetylodwumetyloaminopropanol:



Związek ten został nazwany imieniem jego odkrywcy — STOVAINA; (fourneau po francusku znaczy piec; po angielsku — stove).

Obecnie do lecznictwa wprowadzono szereg leków syntetycznych o działaniu znieczulającym miejscowo kokainy, należących do najróżnorodniejszych grup chemicznych. Obecnie przy znacznej liczbie leków stawia się w stosunku do nich pewne wymagania. Dobry środek miejscowo znieczulający według Brauna powinien odpowiadać następującym wymaganiom:

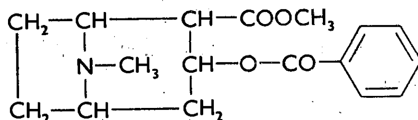
1) winien być mniej toksyczny od kokainy,
2) nie powinien mieć działania drażniącego,
3) powinien rozpuszczać się w wodzie i nie ulegać zmianom przy sterylizacji,
4) nie powinien dawać niezgodności z adrenaliną,
5) powinien ulegać szybko resorpcji,
6) powinien odznaczać się długotrwałym działaniem,
7) nie powinien wywierać szkodliwego ubocznego działania na nerki, krwiobieg i przemianę materii.

a. Pochodne tropanu

Do tej grupy należą:

KOKAINA — *COCAINUM*

Cocaina. Cocaine. Metylobenzoiloekgonina.



$C_{17}H_{21}NO_4$

Bezbarwne krzyształy lub biały krystaliczny proszek bez zapachu, smaku gorzkiego, wywołujące uczucie znieczulenia. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w 7 częściach spirytusu 95°, w 4 częściach eteru, w 0,5 częściach chloroformu. Temp. topn. 96 — 98°.

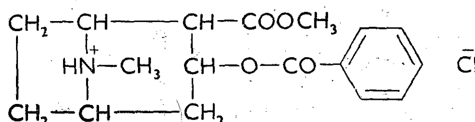
Środek miejscowo znieczulający, obdarzony równocześnie właściwościami kurczenia naczyń krwionośnych. Stosuje się go w roztworze 0,1 do 4%, w postaci wkraplań lub pędzlowań. Dzieciom i chorym na serce leku tego nie powinno się podawać.

Łatwa hydroliza kokainy nie pozwala na wyjałowienie jej roztworów w autoklawie lub przez gotowanie. Roztwory te wyjaławia się przez tyndalizację.

Kokaina trudno rozpuszcza się w wodzie i dlatego w lecznictwie stosowane są jej sole, do których należą:

CHLOROWODOREK KOKAINY — *COCAINUM HYDROCHLORICUM*

Cocaini hydrochloridum. Cocainae hydrochloridum. (FP III).





$C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HCl$

Bezbarwne, bezwonne, przezroczyste kryształki o gorzkim smaku, wywołujące znieczulenie języka. Rozpuszcza się w 0,5 części wody, w 3 częściach spirytusu, trudniej w chloroformie i glicerynie. Nie rozpuszcza się w eterze i olejach. Temp. topn. 183°. 2% wodny roztwór chlorowodorku kokainy posiada skręcalność $[\alpha]_D^{20}$ około — 72°.

Kokaina ma 4 atomy węgla asymetrycznego: mianowicie w położeniu 1, 3, 4 i 5. Ponieważ jednak mostek węglowy $—CH_2—CH_2—$ łączący węgle asymetryczne 1 i 5 występuje zawsze tylko w jednej pozycji, mianowicie w położeniu *cis*, przeto liczba atomów węgla asymetrycznego obniży się do 3, wobec czego liczba izomerów optycznych dla kokainy wyniesie $2^X = 2^3 = 8$.

Do znanych i stosowanych w lecznictwie odmian kokainy należy:

PSYKAINA — *PSICAINUM*

Dwuwinian d-pseudokokainy

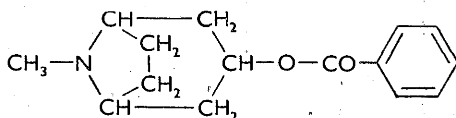
Biały krystaliczny proszek o temp. topn. 98°. Rozpuszcza się w wodzie i rozcieńczonym alkoholu.

Roztwory psykainy są trwałe i niewrażliwe na ciepło. Jej toksyczność jest nieco mniejsza aniżeli kokainy. Poza tym środek ten słabiej działa odurzająco.

Stosuje się go do wywoływania znieczulenia powierzchniowego, zwłaszcza do znieczulenia śluzówek.

TROPAKOKAINA — *TROPACOCAINUM*

Alkaloid występujący w liściach krasnodrzewu jawajskiego *(Erythroxylon coca)*. Jest estrem benzoesowym pseudotropiny.



$C_{15}H_{19}NO_2$

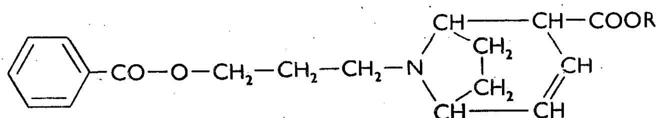
Biały krystaliczny proszek o temp. topn. 49°. Słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu i eterze.

Środek znieczulający miejscowo o nieco słabszym działaniu niż kokaina, ulega szybko rozkładowi i wskutek tego jest mniej toksyczny niż kokaina. Nie ma działania kurczącego naczynia krwionośne. Roztwory wodne tropakokainy można wyjaławiać przez gotowanie.

EKAINA — *ECAINUM*

Ekaina jest pochodną syntetyczną o pierścieniu tropanowym, w którym zachowano estryfikowaną grupą ekgoniny, grupa benzoilowa natomiast jest wprowadzona do atomu azotu poprzez łańcuch węglowy. Na podstawie szeregu prac Braun wykazał, że zdolność miejscowego znieczulania wzrasta z długością łańcucha przy atomie azotu. Maksymalne jednak działanie otrzymuje się przy łańcuchu o 3 atomach węgla; z wydłużeniem łańcucha właściwość ta maleje.

Związki typu ekainy odpowiadają wzorowi ogólnemu:



Są to więc N podstawione pochodne norkokainy.

Pod względem działania znieczulającego miejscowo ekaina jest bardziej czynna niż kokaina i mniej od niej toksyczna.

Stosuje się ją w tych samych przypadkach co kokainę.

b. Pochodne acetonoamin

Pierwszymi środkami znieczulającymi miejscowo, otrzymanymi metodą syntetyczną były pochodne trójacetonoaminy i dwuacetonoaminy.

EUKAINA B — *EUCAINUM B*

Eucain. β-Eucain. Chlorowodorek trójmetylobenzoilohydroksypiperydyny.

Biały krystaliczny proszek o temp. topn. 230°. Rozpuszcza się w wodzie.

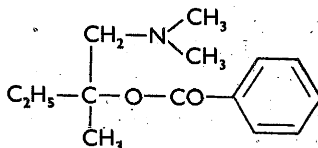
Eukaina B w postaci chlorowodorku lub mleczanu była stosowana jako środek znieczulający miejscowo, głównie w otorynolaryngologii. Lek ten ma mniejszą toksyczność niż kokaina. Działa słabiej znieczulająco; nie zwęża naczyń krwionośnych, wskutek tego podaje się go z adrenaliną.

c. Pochodne alkamin

Do leków tej grupy należą:

STOWAINA — *STOVAINUM*

Chlorowodorek benzoilodwumetyloaminodwumetyloetylokarbinolu. Chlorowodorek benzoilodwumetyloaminopentanolu.

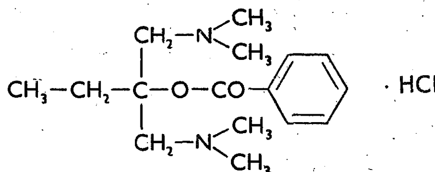


$C_{14}H_{21}NO_2$

Biały krystaliczny proszek o temp. topn. 175°. Rozpuszcza się w wodzie, alkoholu; nie rozpuszcza się w chloroformie i eterze.

ALIPINA — *ALYPIN*

Amydricain. Dwumetyloaminostowaina. Chlorowodorek benzoiloczterometylodwuaminodwumetyloetylokarbinolu.



$C_{16}H_{26}N_2O \cdot HCl$

W ten sposób Fourneau udowodnił, że proste alkaminy estryfikowane kwasem benzoesowym mają właściwości znieczulające miejscowo. Maksimum działania występuje wtedy, kiedy w związku jest trzeciorzędowa grupa alkoholowa, a grupa aminowa znajduje się w pobliżu grupy wodorotlenowej. Estry te mają długotrwałe działanie i są mało trujące. Ich sole łatwo rozpuszczają się w wodzie, mają działanie drażniące i są odporne na gotowanie. Do ujemnej strony tych pochodnych należy to, że działają one rozszerzająco na naczynia.

Obie te pochodne dziś już nie mają większego znaczenia w lecznictwie.

d. Estry kwasu p-aminobenzoesowego

Synteza stowainy, dokonana przez Fourneau udowodniła, że właściwości znieczulające miejscowo występują nie tylko u cyklicznych pochodnych. Alkaminy alifatyczne, jeżeli są estryfikowane kwasem benzoesowym, mogą również mieć działanie podobne. Dalsze badania wykazały występowanie takich właściwości u estrów kwasu p-aminobenzoesowego. Stwierdzono przy tym, że wpływ na właściwości miejscowo znieczulające ma łańcuch boczny estryfikującego alkoholu: działanie farmakodynamicz-

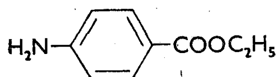
ne związku wzrasta mianowicie w miarę wydłużania się łańcucha. Z drugiej jednak strony rozpuszczalność otrzymanych pochodnych maleje z długością łańcucha i dlatego znalazły zastosowanie tylko pochodne o krótszym łańcuchu bocznym.

Zmiany dokonane w grupie aminowej prowadzą zawsze do obniżenia, a nawet całkowitego zaniku działania farmakodynamicznego.

Z pochodnych tej grupy stosujemy:

ANESTEZYNA — *ANAESTHESINUM*

Anaesthin. Benzokaina. p-Aminobenzoesan etylowy. Aethylium p-aminobenzoicum. (FP III).



$C_9H_{11}NO_2$

Białe drobne kryształy albo biały krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkawym smaku. Rozpuszcza się bardzo trudno w wodzie (1:2500), nieco łatwiej w wodzie gorącej; rozpuszcza się w 8 częściach spirytusu, w 4 częściach eteru, 2 częściach chloroformu, 8 częściach benzenu, 50 częściach oliwy. Na języku wywołuje znieczulenie. Temp. topn. 88,5 do 91°.

Preparat ten otrzymuje się przez estryfikaję kwasu p-aminobenzoesowego alkoholem etylowym w strumieniu gazowego chlorowodoru lub redukcję p-nitrobenzoesanu etylu.

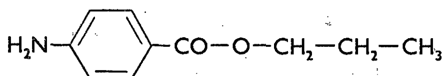
Anestezyna, jako związek słabo rozpuszczalny w wodzie, znalazła zastosowanie tylko jako przysypka na rany. Jest około 10 razy mniej toksyczna od kokainy. Może być podana *per os* w celu złagodzenia bólu w przypadku raka żołądka. Podaje się ją również w 2% roztworze w mieszaninie równych części alkoholu i wody. Roztwór taki podaje się w leczeniu gruźlicy krtani. Bywa również stosowana w postaci maści i czopków.

Jest to środek wywołujący szybkie i długotrwałe znieczulenie przy zetknięciu się z zakończeniami nerwowymi. Nie ma przy tym działania drażniącego. W połączeniu z kwasem p-fenolosulfonowym stanowi preparat SUBCUTIN.

Estryfikacja kwasu p-aminobenzoesowego wyższymi alkoholami daje szereg pochodnych. Do takich pochodnych należą:

PROPEZYNA — *PROPAESIN*

p-Aminobenzoesan propylu. *Propylium aminobenzoicum.*



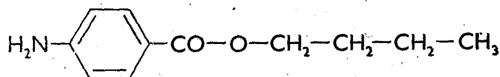
$C_{10}H_{13}NO_2$

Krystaliczny proszek o temp. topn. 73 — 74°. Słabo rozpuszczalny w wodzie, bardzo dobrze w alkoholu, benzenie.

Związek ten otrzymuje się przez estryfikację kwasu p-aminobenzoesowego alkoholem propylowym albo przez redukcję p-nitrobenzoesanu propylu.

p-AMINOBENZOESAN BUTYLU — *BUTYLIUM p-AMINOBENZOICUM*

Scuroform.



$C_{11}H_{15}NO_2$

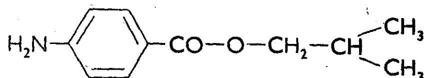
Biały krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach, alkoholu, chloroformie, olejach. Ogrzewany z wodą ulega hydrolizie. Temp. topn. 57 — 59°.

Otrzymuje się go działaniem chlorku n-butylowego na p-aminobenzoesan sodowy.

Jest to lek bardzo słabo rozpuszczalny w wodzie. Jego działanie jest długotrwałe. Podaje się go w postaci zasypek oraz czopków. Długotrwałe podawanie tego leku może powodować występowanie zapaleń skóry *(dermatitis).*

p-AMINOBENZOESAN IZOBUTYLU — *ISOBUTYLIUM p-AMINOBENZOICUM*

Cycloform.



$C_{11}H_{15}NO_2$

Biały krystaliczny proszek o temp. topn. 64 — 65°. Nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu.

Wszystkie te środki mają podobne zastosowanie. Scuroform działa i na zakończenia nerwowe, i na pnie nerwowe. Wywiera on działanie znieczulające miejscowo większe, aniżeli inne nierozpuszczalne środki znieczulające.

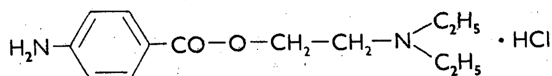
e. Estry alkaminowe kwasu p-aminobenzoesowego

Estryfikacja kwasu p-aminobenzoesowego alkoholem aminoetylowym daje ester β-aminoetylowy kwasu p-aminobenzoesowego, pozbawiony właściwości znieczulających miejscowo. Zastąpienie jednak w tym związ-

ku aminy pierwszorzędowej aminą drugorzędową lub trzeciorzędową daje leki znieczulające miejscowo. W cząsteczce związku wyjściowego — estru β-aminoetylowego kwasu p-aminobenzoesowego można przeprowadzić zmiany w grupie NH_2, estryfikującego alkoholu, wydłużenie łańcucha, związanego z grupą kwasową oraz podstawienie w grupie aminowej, związanej z pierścieniem benzenowym. W ten sposób otrzymano szereg leków miejscowo znieczulających. Do leków tego szeregu należą:

NOWOKAINA — *NOVOCAINUM*

Procainum hydrochloricum. Polocainum hydrochloricum. Chlorowodorek p-aminobenzoesanu dwuetyloaminoetylowego. (FP III).

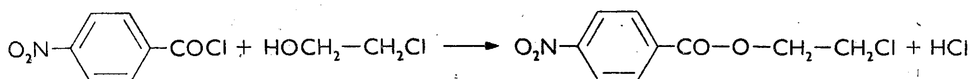




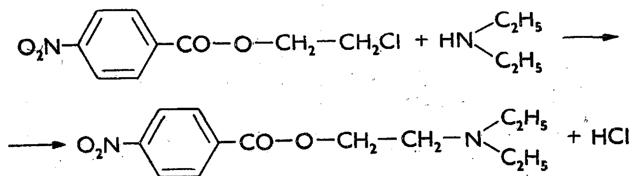
$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$

Bezbarwne bezwonne kryształy lub krystaliczny proszek o gorzkawym smaku, wywołujący znieczulenie języka. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 9 częściach spirytusu, trudno rozpuszcza się w chloroformie, prawie nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 153—156°.

Nowokainę otrzymuje się działaniem chlorku p-nitrobenzoilowego na chlorohydrynę glikolową. W ten sposób powstaje p-nitrobenzoilochloroetanol:



Otrzymana pochodna ogrzewana z dwuetyloaminą w temperaturze 120° pod zwiększonym ciśnieniem przechodzi w p-nitrobenzoilodwuetyloaminoetanol:



Produkt ten poddany redukcji wodorem *in statu nascendi* (Sn+HCl) przechodzi w odpowiedni związek aminowy: p-aminobenzoilodwuetyloaminoetanol, którego chlorowodorek jest stosowany w lecznictwie.

Ponieważ wolne zasady leków miejscowo znieczulających nie rozpuszczają się w wodzie, przeto w lecznictwie stosuje się ich sole; zaś w przypadku nowokainy — chlorowodorek, jako ciało znacznie łatwiej rozpuszczalne w wodzie.

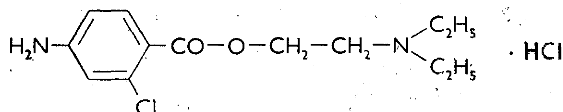
Nowokaina jest mniej toksyczna od kokainy, 0,5 g nowokainy można bez obawy wprowadzić drogą podskórną; najwyższa dawka dla kokainy wg FP III wynosi 0,03 g jednorazowo i 0,06 g na dobę.

Nowokaina nie zwęża naczyń krwionośnych tak jak kokaina, wobec czego zostaje szybko resorbowana i dlatego jej działanie jest krótkotrwałe. Celem uniknięcia szybkiej resorpcji nowokainy, a tym samym przedłużenia czasu działania, do preparatów nowokainy dodaje się roztworu adrenaliny — substancji zwężającej naczynia krwionośne.

Do dalszych pochodnych tego szeregu należą:

CHLOROPROKAINA

Nesacaine hydrochloride. Chlorowodorek chloroprokainy. Chloroprocainae hydrochloride. Chlorowodorek β-dwuetyloaminoetylo-2-chloro-4-aminobenzoesowy.

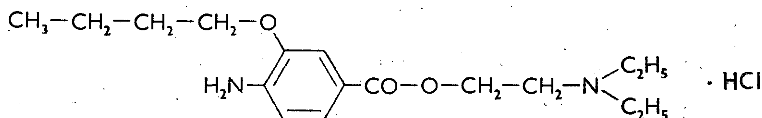



$C_{13}H_{19}N_2O_2Cl \cdot HCl$

Chloroprokaina ma podobne działanie farmakodynamiczne do prokainy. Wprowadzenie halogenu do cząsteczki prokainy powoduje szybsze wystąpienie działania, a siła działania wzrasta prawie dwukrotnie w porównaniu z prokainą. Toksyczność halogenopochodnej jest niska, tego samego szeregu co prokainy. Chloroprokaina — tak samo jak prokaina — ulega hydrolitycznemu działaniu esterazy cholinowej. W lecznictwie stosujemy roztwory chloroprokainy 1, 2 i 3%.

CHLOROWODOREK BENOKSYNATU

Benoxinate hydrochloride. Dorsacaine hydrochloride. Chlorowodorek β-dwuetyloaminoetylo-4-amino-3n-butoksybenzoesanu.




$C_{17}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Roztwory wodne są słabo kwaśne (pH 4,5 do 5,2). Jest trwały na świetle, na powietrzu i przy ogrzewaniu.

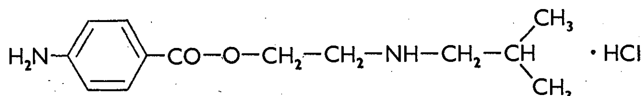
Środek miejscowo znieczulający o powierzchniowym działaniu. Może być stosowany w okulistyce. Ma on równocześnie działanie bakteriostatyczne. Na rogówkę i spojówkę działa nieco intensywniej, a na spojówkę nieco słabiej drażniąco, aniżeli odpowiednie stężenie chlorowodorku tetrakainy. Znieczulenie trwa stosunkowo krótko, co zmniejsza ryzyko za-

palenia rogówki w wielu przypadkach nie wymagających opatrunku. Lek ten nie wpływa na zmianę źrenicy i na wrażliwość na światło, jednak działa na akomodację. Ma mniej więcej tę samą toksyczność co kokaina. Ostrożność wymagana jest tylko u pacjentów z alergią, wadami serca, nadczynnością tarczycy lub przy otwartych ranach.

Podaje się w postaci roztworu 0,4%, który wkrapla się do oka.

CHLOROWODOREK BUTETAMINY

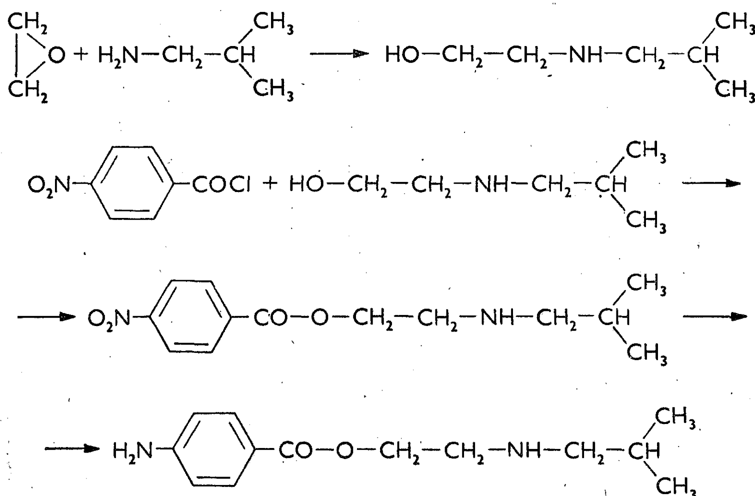
Butethamine hydrochloride. Monocaine hydrochloride. Novocol. Chlorowodorek p-aminobenzoiloizobutyloaminoetanolu.




$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$

Małe, białe kryształki, albo biały krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkim smaku znieczulającym język. Słabo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 1% wodny roztwór jest słabo kwaśny (pH około 5). Na powietrzu — trwały.

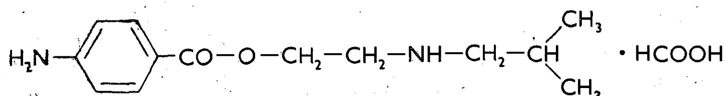
Otrzymuje się go działaniem tlenku etylenu na izobutyloaminę. Powstały izobutyloaminoetanol estryfikuje się następnie chlorkiem p-nitrobenzoilowym. Otrzymana w ten sposób nitropochodna redukowana cyną i kwasem solnym przechodzi w aminę:

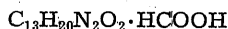


Środek znieczulający, silniejszy o 1/3 od nowokainy i w tym samym stopniu bardziej od niej toksyczny. Stosuje się go do znieczulania blokowego — w dentystyce. Podaje się roztwory 1, 1,5 i 2%.

MRÓWCZAN BUTETAMINY

Butethamine formate. Monocaine formate. Mrówczan p-aminobenzoiloizobutyloaminoetanolu.





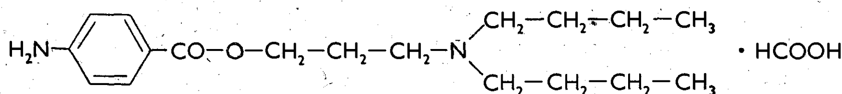
$C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCOOH$

Białe kryształki bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 1% wodny roztwór jest prawie obojętny (pH około 6,1).

Pod względem działania farmakodynamicznego odpowiada chlorowodorkowi. Proponowany jest do znieczulania lędźwiowego. Podaje się wówczas 100 do 150 mg.

BUTELINA

Butelin. Butyn. Hedobutyl. p-Aminobenzoilodwubutyloaminopropanol. p-Aminobenzoilo-γ-dwu-n-butyloaminopropanol.

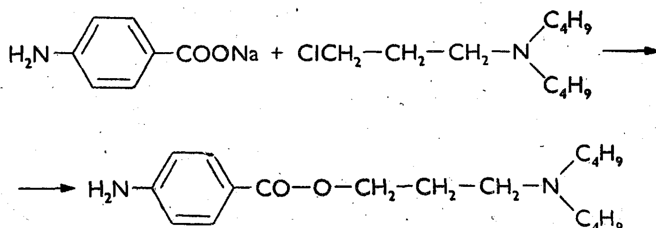




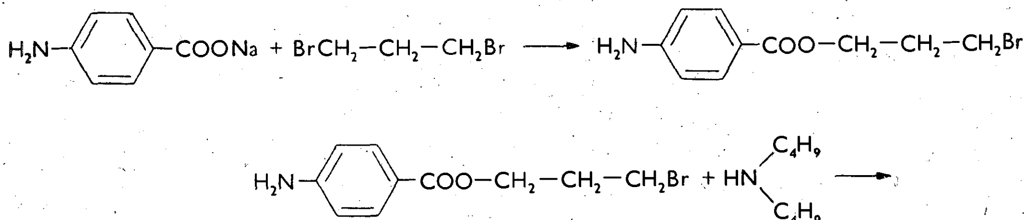
$C_{18}H_{30}N_2O_2$

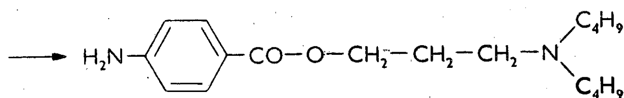
Białe kryształki o temp. topn. 33°, słabo rozpuszczalne w wodzie, łatwo w alkoholu, eterze i acetonie.

Otrzymuje się ją działaniem 1-chloro-3-dwu-n-butyloaminopropanu na p-aminobenzoesan sodowy:



Można ją otrzymać również działaniem bromku trójmetylenu na p-aminobenzoesan sodowy i następnie dwubutyloaminę:

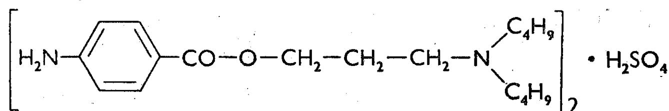




Butelina z kwasami daje sole. Do najbardziej rozpowszechnionych soli należy:

SIARCZAN BUTELINY — *BUTELINUM SULFURICUM*

Butyn. Butacaine sulfas. Siarczan p-aminobenzoilo-γ-dwu-n-butyloaminopropanolu.





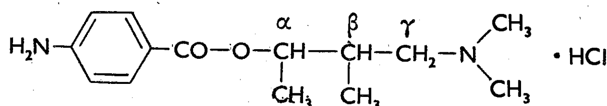
$2 \cdot C_{18}H_{30}N_2O_2 \cdot H_2SO_4$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku lekko gorzkim. Wywołuje przemijające uczucie znieczulenia na języku. Rozpuszcza się powoli w mniej niż równej objętości wody, prędzej — po ogrzaniu, w mniej niż równej objętości spirytusu 95°, łatwo rozpuszcza się w gorącym alkoholu i w acetonie. Trudno rozpuszcza się w chloroformie, nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 100 — 103°.

Lek znieczulający miejscowo, działający około 2,5 raza silniej od kokainy i 50-krotnie silniej niż nowokaina. Toksyczność tego związku jest równa toksyczności kokainy, a w dawce potrzebnej do wywołania podobnego działania znieczulającego jest mniej toksyczna od kokainy. Stosuje się ją szczególnie do powierzchniowych znieczuleń.

TUTOKAINA — *TUTOCAIN*

Butamin. Chlorowodorek p-aminobenzoilo-γ-dwumetyloaminodwumetylopropanolu. Chlorowodorek p-aminobenzoilo-γ-dwumetyloamino-α,β-dwumetylo-n-propanolu.





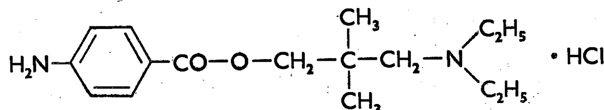
$C_{14}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

Biały krystaliczny proszek o temp. topn. 213 do 215°. Rozpuszcza się w 6 częściach wody, słabo w alkoholu.

Tutokaina jest trucizną silniejszą od nowokainy i działanie jej jest szybsze. Roztwory tego środka stosowane do zastrzyków zawierają często dodatek adrenaliny.

LAROKAINA — *LAROCAIN*

Chlorowodorek 1-p-aminobenzoilo-2,2-dwumetylo-3-dwuetyloaminopropanolu.

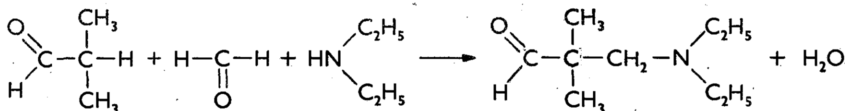




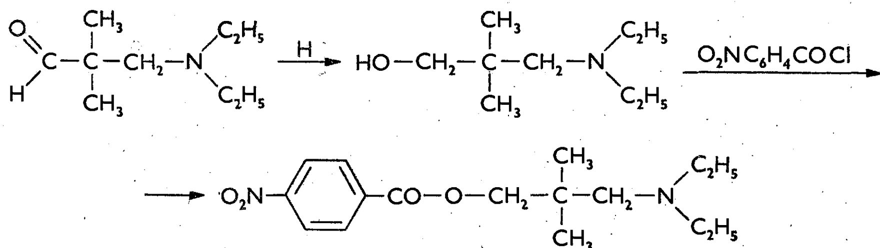
$C_{16}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$

Białe, drobne błyszczące płytki o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, 8 częściach spirytusu, trudno rozpuszcza się w chloroformie, prawie nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 196—197°. Na języku wywołuje przemijające znieczulenie.

Produkt ten otrzymuje się przez kondensację aldehydu izomasłowego z paraformaldehydem i dwuetyloaminą:



Otrzymany w tych warunkach aldehyd 2,2-dwumetylo-3-dwuetyloaminopropionowy redukuje się do odpowiedniego alkoholu, a następnie kondensuje z chlorkiem p-nitrobenzoilowym:

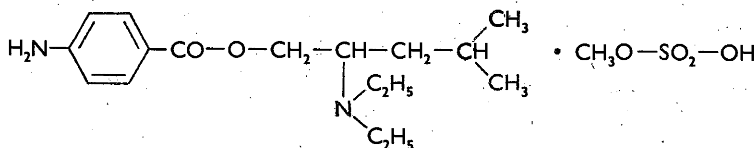


Powstałą nitropochodną redukuje się do aminy, którą przeprowadza się następnie w chlorowodorek larokainy.

Jest to środek miejscowo znieczulający, stosowany do znieczulania powierzchniowego.

PANTEZYNA — *PANTHESIN*

Metanosulfonian p-aminobenzoilo-N-dwuetyloleucinolu. Metanosulfonian p-aminobenzoilo-1-dwuetyloamino-1-izobutyloetanolu.

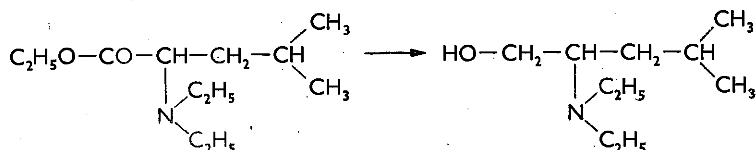




$C_{17}H_{28}N_2O_2 \cdot CH_3O—SO_2—OH$

Bezbarwny lub prawie bezbarwny krystaliczny proszek, łatwo rozpuszczający się w wodzie.

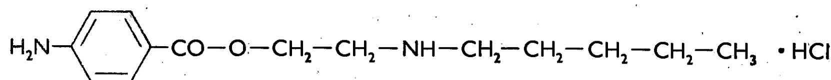
N-dwuetyloleucinol, potrzebny do syntezy pantezyny, otrzymuje się z estru etylowego N-dwuetyloleucyny, czyli izobutylo-N-dwuetyloaminooctanu etylowego przez redukcję sodem w środowisku alkoholu etylowego:



Jest to środek miejscowo znieczulający o takiej samej sile działania jak kokaina, lecz o trzykrotnie słabszej toksyczności. Stosowany jest do znieczulania powierzchniowego.

CHLOROWODOREK NEPAINY

Naepaine hydrochloride. Amylsine hydrochloride. Chlowodorek 2-amyloamino-etylo-p-aminobenzoesowy.





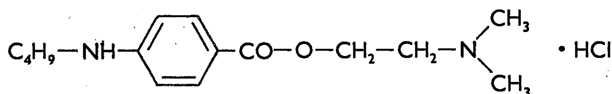
$C_{14}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

Białe drobne kryształki albo biały proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w wodzie, słabo w alkoholu. Roztwory wodne są kwaśne. Jest trwały na powietrzu.

Stosowany jest w oftalmologii w postaci 2 do 4% roztworów. Działa podobnie do kokainy, nie ma jednak właściwości mydriatycznych.

PANTOKAINA — *PANTOCAINUM*

Amethocain. Anethain. Decicain. Dicain. Pantocain. Tetracain. Chlorowodorek p-n-butyloaminobenzoilodwumetyloaminoetanolu. Chlorowodorek p-n-butyloamino-benzoesanu dwumetyloaminoetylowego. (FP III).

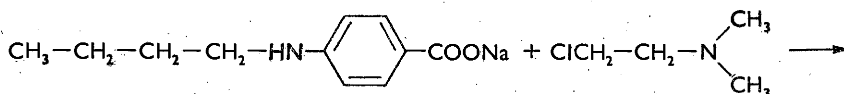


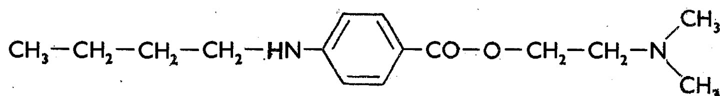


$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

Białe błyszczące kryształy lub proszek krystaliczny bez zapachu, o słabo gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 7 częściach wody, 100 częściach spirytusu, 20 częściach gliceryny. Prawie nie rozpuszcza się w eterze i benzenie. Na języku wywołuje znieczulenie. Temp. topn. 147 — 150°.

Otrzymuje się go działaniem chlorku dwumetyloaminoetylowego na p-butyloaminobenzoesan sodowy:





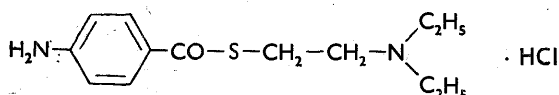
Chlorowodorek otrzymanej pochodnej jest pantokainą.

Silny anestetyk o znacznym działaniu powierzchniowym. Jest około 12 razy silniej toksyczny od chlorowodorku nowokainy, lecz 10-krotnie silniejszy w działaniu znieczulającym. Jako środek powierzchniowo znieczulający jest on 10-krotnie silniejszy od kokainy, ma również działanie dłuższe. Przy dodaniu adrenaliny, hamującej resorpcję, ryzyko działania toksycznego zostaje zmniejszone. W lecznictwie stosuje się roztwory do zastrzyków i infiltracji w stężeniach *pro mille*. Większych stężeń używa się do znieczulania powierzchniowego i śluzówek. W celu uniknięcia ewentualnych pomyłek roztwory o większym stężeniu są barwione na niebiesko.

Estryfikacja kwasu p-aminobenzoesowego alkoholem aminoetylowym względnie jego pochodnymi daje szereg cennych leków miejscowo znieczulających. Zastąpienie kwasu p-aminobenzoesowego w tych syntezach kwasem p-aminotiobenzoesowym daje pochodne o podobnym działaniu farmakodynamicznym. Spośród tego szeregu leków na uwagę zasługuje analog nowokainy:

TIOKAINA — *THIOCAINUM*

Chlorowodorek p-aminotiobenzoilodwuetyloaminoetanolu.



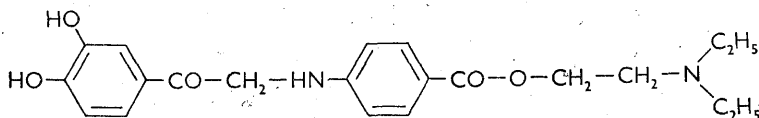
$C_{13}H_{20}N_2OS \cdot HCl$

Żółtawy krystaliczny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w wodzie, gorącym spirytusie; nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 177 — 178°.

Pod względem działania farmakodynamicznego ma on być 4 do 6-krotnie silniejszy od nowokainy. Jego toksyczność jest o połowę mniejsza.

EPIKAINA — *EPICAINUM*

Eprocain. Ester dwuetyloaminoetylowy kwasu p-(3,4-dwuhydroksyfenoksymetyleno)-aminobenzoesowego.



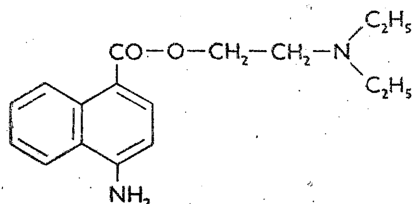
$C_{21}H_{20}N_2O_5$

Związek ten zawiera w swojej cząsteczce charakterystyczne ugrupowanie adrenalonu oraz nowokainy. Jest stosowany w lecznictwie jako środek miejscowo znieczulający o działaniu zwężającym naczynia.

Do grupy pochodnych kwasu p-aminobenzoesowego można zaliczyć również pochodną kwasu naftyloaminokarboksylowego:

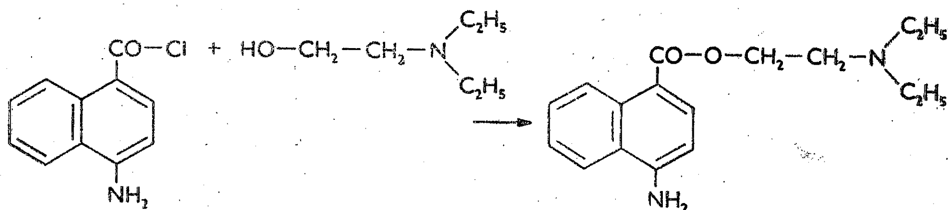
NAFTOKAINA

Ester dwuetyloaminoetylowy kwasu 1-naftyloamino-4-karboksylowego.



$C_{17}H_{22}N_2O_2$

Otrzymuje się ją działaniem kwasu 1-naftyloamino-4-karboksylowego albo jego chlorku na dwuetyloaminoetanol:



Lek ten ma silniejsze i dłużej trwające działanie aniżeli nowokaina.

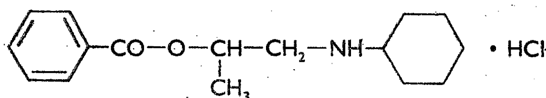
f. Pochodne kwasu benzoesowego

Do tej grupy leków należą estry kwasu benzoesowego, które przy hydrolizie rzecz oczywista nie dają kwasu p-aminobenzoesowego, z tego też względu sulfonamidy nie mają wpływu na właściwości znieczulające tych leków.

Do tej grupy leków należą:

CHLOROWODOREK HEKSYLOKAINY — *HEXYLCAINUM HYDROCHLORICUM*

Hexylcaine hydrochloride. Cyclaine hydrochloride. Chlorowodorek 1-cykloheksyloamino-2-propylobenzoesowy.



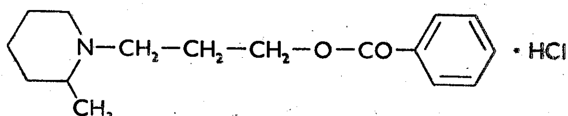
$C_{16}H_{23}NO_2 \cdot HCl$

Biały proszek o słabym aromatycznym zapachu, smaku gorzkim. Rozpuszcza się w wodzie, słabo rozpuszcza się w alkoholu. 5% roztwór wodny jest słabo kwaśny (pH 4,1 do 4,7).

Stosowany do infiltracji, znieczuleń rdzeniowych i powierzchniowych. Powinien być podawany w dawkach najmniejszych dających wymaganą anestezję. Stosowane są roztwory: 1 do 2,5% do iniekcji, 5% do znieczulenia powierzchniowego.

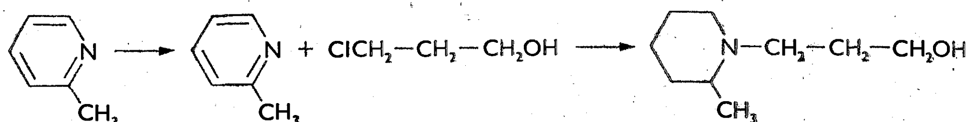
METYKAINA — *METYCAINUM*

Neothesin. Piperocaine hydrochloride. Chlorowodorek benzoesanu γ-(2-metylopiperydyno)-propylowego. Chlorowodorek benzoilo-2-metylopiperydynopropanolu. Chlorowodorek benzoesanu γ,α-pipekolinopropylowego.

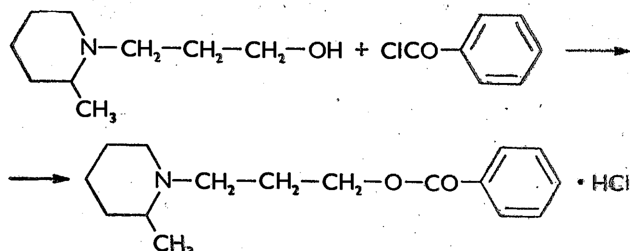


$C_{16}H_{23}NO_2 \cdot HCl$

Lek ten otrzymuje się z α-pikoliny, którą działaniem niklu Raneya przeprowadza się w α-pipekolinę, a tę poddaje się działaniu chlorohydryny trójmetylenowej:



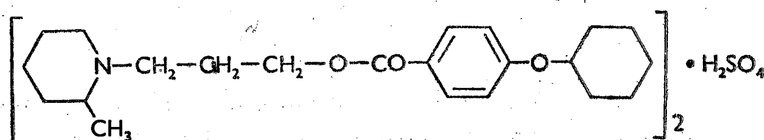
Otrzymany alkohol γ,α-pipekolinopropylowy lub γ-(2-metylopiperydyno)-propylowy, estryfikowany kwasem benzoesowym albo chlorkiem benzoilowym, daje pochodną, której chlorowodorek jest metykainą:



Jest to środek szybko wywołujący znieczulenia.

SIARCZAN CYKLOMETYKAINY

Cyclomethycainum sulfuricum. Surfacaine. Siarczan 3-(2-metylopiperydyno)-propylo-p-cykloheksylooksybenzoesowy.

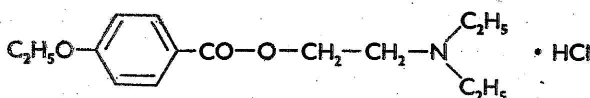


$2 \cdot C_{22}H_{33}NO_3 \cdot H_2SO_4$

Środek znieczulający o działaniu na chorą skórę, śluzówki odbytu, pochwy i dróg moczowych; wywiera stosunkowo słabe działanie na śluzówki jamy ustnej, nosa i dróg oddechowych oraz oka. Stosowany jest w postaci kremu (0,5%), żelu (0,75%), zawiesiny (1%), roztworu (0,25%) oraz czopków a 10 mg.

CHLOROWODOREK PARETOKSYKAINY

Parethoxycainum hydrochloricum. Intracaine hydrochloride. Chlorowodorek estru dwuetyloaminoetylowego kwasu p-etoksybenzoesowego.

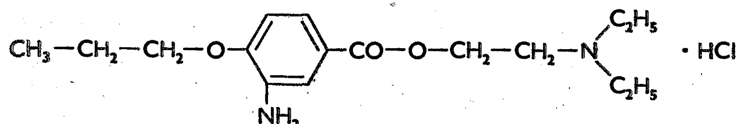



$C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$

Środek miejscowo znieczulający o podobnym działaniu do prokainy. Działa szybciej, a okres znieczulenia trwa dłużej niż u prokainy w tych samych dawkach. Jest on nieco bardziej toksyczny. Stosuje się go w postaci 0,3 do 1% roztworu do infiltracji, a w postaci 1 do 1,5% roztworu do blokowania. Stosowany jest z dodatkiem epinefryny. Na powietrzu nie jest trwały, roztwory powinny być przygotowywane *ex tempore*.

CHLOROWODOREK PROPARAKAINY

Proparacaine hydrochloride. Ophthaine. Chlorowodorek estru 2-dwuetyloaminoetylowego kwasu 3-amino-4-propoksybenzoesowego.




$C_{16}H_{26}N_2O_3 \cdot HCl$

Środek znieczulający miejscowo, powierzchniowo stosowany w oftalmologii.

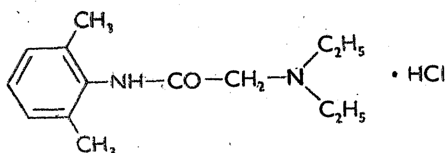
Stosowany jest tylko w postaci kropli do oczu.

g. Ksylidyny

Właściwości znieczulające przypisywano początkowo grupie benzoilowej. Z późniejszych badań wynikało, że do wystąpienia właściwości znieczulających miejscowo nie zawsze potrzebna jest obecność grupy benzoilowej. Do leków nie zawierających tej grupy należą pochodne ksylidyn, których przedstawicielem jest:

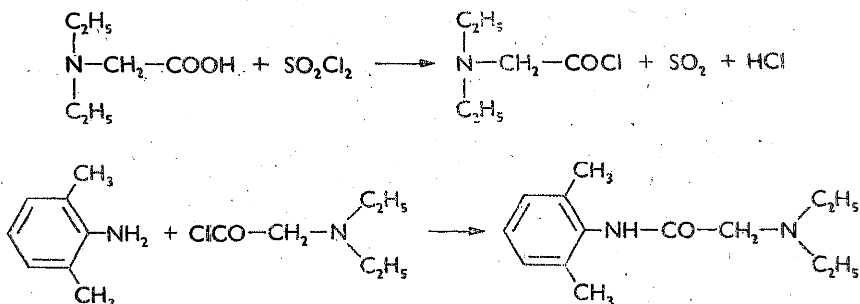
KSYLOKAINA — *XYLOCAIN*

Lidocaine hydrochloride. Lignocaine hydrochloride. Chlorowodorek ksylamidu kwasu dwuetyloaminooctowego. Chlorowodorek 2-dwuetyloaminoacetamido-1,3-dwumetylobenzenu.




$C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl$

Otrzymuje się ją działaniem chlorku tionylu na kwas dwuetyloaminooctowy. Powstały chlorek dwuetyloaminoacetylowy reaguje następnie z 2-amino-1,3-dwumetylobenzenem, dając ksylokainę:



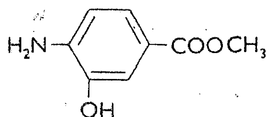
Jest to produkt czterokrotnie silniejszy w działaniu miejscowo znieczulającym od nowokainy. Dawkowanie zależy od rodzaju znieczulenia. W każdym razie dawka dzienna nie powinna przekroczyć 500 mg u pacjentów, którym podano równocześnie chlorowodorek epinefryny. U pacjentów, którym epinefryny nie podano, dawka powinna być mniejsza.

h. Ortoformy

Właściwościami miejscowo znieczulającymi obdarzone są również niektóre aminokwasy, pochodne fenolu. Noszą one w lecznictwie nazwę ortoformów. Z szeregu pochodnych ortoformu — jako środki miejscowo znieczulające w lecznictwie spotykamy następujące:

ORTOFORM

p-Amino-m-hydroksybenzoesan metylowy.

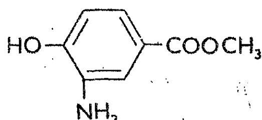



$C_8H_9NO_3$

Związek ten dziś nie jest używany w lecznictwie.

ORTOFORM NOWY

Aminobenz. Orthocain. *Methylium aminooxybenzoicum.* m-Amino-p-hydroksybenzoesan metylowy.



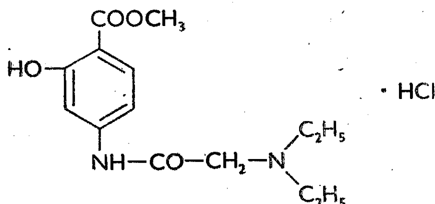
$C_8H_9NO_3$

Biały, krystaliczny, miałki proszek bez zapachu i smaku. Niemal nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w 7 częściach spirytusu 95°, w 50 częściach eteru. Temp. topn. 141 — 143°.

Lek ten stosuje się w postaci proszku, zasypek lub maści w leczeniu bolesnych ran.

NIRWANINA — *NIRVANIN*

Chlorowodorek estru metylowego kwasu p-dwuetyloglikokoloamino-o-hydroksybenzoesowego.



$C_{14}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$

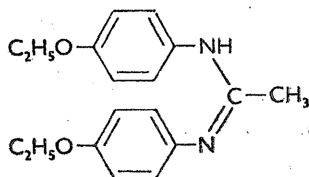
Biały krystaliczny proszek o temp. topn. 185°. Rozpuszcza się w wodzie. Preparat ten ma właściwości znieczulające miejscowo. Jego przewaga nad ortoformami polega na rozpuszczalności w wodzie.

i. Amidyny

Właściwości miejscowo znieczulające występują również u pochodnych fenetydyny, której estry mają właściwości kondensowania się z aminami. Tego rodzaju produkty — amidyny są obdarzone działaniem znieczulającym. Przedstawicielami tej grupy leków są:

FENOKAINA — *PHENOCAIN*

Holocain. Fenacetynofenilidyna. Fenetydynofenacetyna. p-Dwuetoksyetenylodwufenyloamidyna.



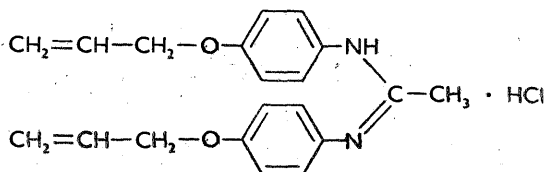
$C_{18}H_{22}N_2O_2$

Biały krystaliczny proszek o temp. topn. 121°. Nie rozpuszcza się w wodzie, bardzo łatwo w alkoholu i eterze.

Zastąpienie obu grup etoksylowych w cząsteczce fenokainy dwoma grupami allilowymi daje lek:

DIOKAINA — *DIOCAIN*

Chlorowodorek p-dwualloksyetenylodwufenyloamidyny.



$C_{20}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$

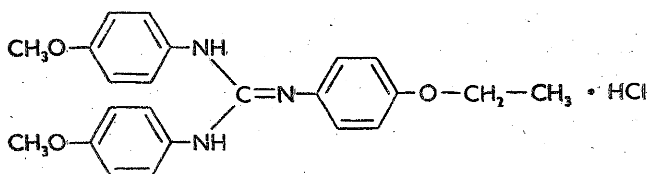
Biały krystaliczny proszek rozpuszczalny w 50 częściach wody, w alkoholu, nierozpuszczalny w eterze. Temp. topn. 152—153°.

Oba te związki mają właściwości znieczulające miejscowo i są stosowane w lecznictwie jako namiastki kokainy, zwłaszcza w oftalmologii.

Do tej grupy leków znieczulających miejscowo należy również:

AKOINA — *ACOIN*

Chlorowodorek dwu-p-anizylojednofenetyloguanidyny.



$C_{23}H_{25}N_3O_3 \cdot HCl$

Biały, krystaliczny proszek rozpuszczalny w 17 częściach wody, bardzo łatwo w alkoholu. Temp. topn. 176°.

Akoina należy do pochodnych guanidyny. Sama guanidyna jest związkiem silnie trującym, natomiast liczne jej pochodne, również obdarzone właściwościami farmakodynamicznymi, są mniej trujące. Akoina wywiera działanie porażające na zakończenia nerwów czuciowych, z powodu jednak drażniącego działania na tkanki — stosowanie jej jest ograniczone.

j. Pochodne chinoliny

Właściwości znieczulające miejscowo występują również u pochodnych chinoliny. Prawdopodobnie sam pierścień chinolinowy jest obdarzony tym działaniem. Znieczulające miejscowo właściwości chininy i niektórych pochodnych kupreiny znano już od dawna.

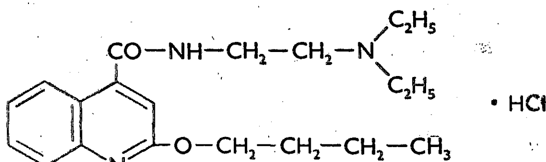
ANAKAINA — *ANACAIN*

Chlorowodorek chininy z mocznikiem.

Lek ten otrzymuje się przez kondensację chlorowodorku chininy z mocznikiem. Wprowadzenie anakainy drogą zastrzyków jest wprawdzie bolesne, lecz wywołuje długotrwałe znieczulenie.

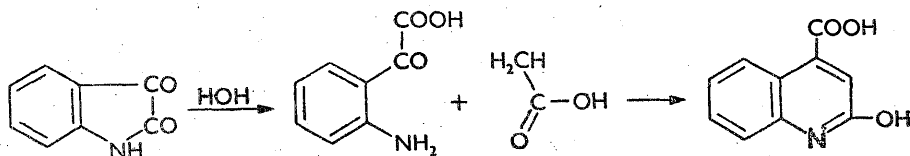
PERKAINA — *PERCAIN*

Dibucain. Nupercain. Sovcain. Cinchocain. Chlorowodorek dwuetyloaminoetyloamidu kwasu α-butylohydroksycynchoninowego. Chlorowodorek 4-dwuetyloetylenodwuamidu kwasu 2-butyloksychinolino-4-karboksylowego.

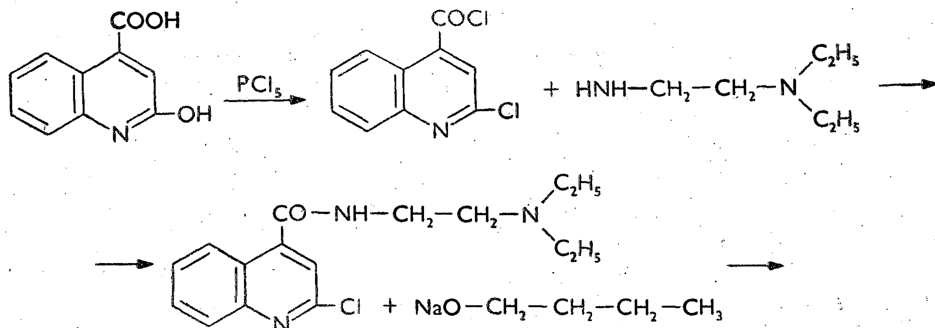


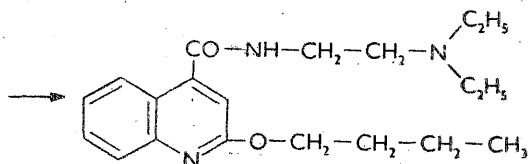
$C_{20}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$

Biały, krystaliczny, miałki, higroskopijny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, acetonie, chloroformie. Temp. topn. 90—98°. Produkt ten otrzymuje się metodą Friedländera, kondensując izatynę z kwasem octowym albo z bezwodnikiem octowym. Produkt kondensacji rozszczepia się następnie ługiem sodowym:



Otrzymany w tej reakcji kwas α-hydroksycynchoninowy lub kwas 2-hydroksychinolino-4-karboksylowy, poddany działaniu pięciochlorku fosforu, wymienia grupę wodorotlenową na chlor, a grupa kwasowa przechodzi w chlorek kwasowy. Związek ten przekształca się w odpowiedni amid działaniem asymetrycznej dwuetyloetylenodwuaminy. Wprowadzenie grupy butoksylowej następuje za pomocą butoksylanu sodowego:

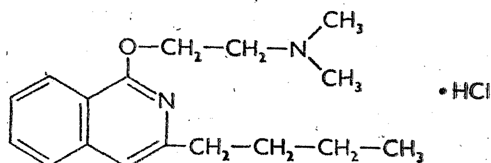




Perkaina rozpuszcza się w wodzie, łatwo wytrąca się nawet od śladów alkaliów. Z tego względu przyrządzając roztwór należy zastosować zupełnie obojętne szkło ampułkowe. Roztwór perkainy może być sterylizowany w temp. 100°. Jest on najczynniejszym ze znanych środków znieczulających miejscowo, działający na rogówkę królika 100-krotnie silniej niż kokaina. W zastosowaniu podskórnym jest tylko 5-krotnie bardziej toksyczny niż kokaina.

CHLOROWODOREK DWUMETOIZOCHINY

Dimethisoquin hydrochloride. Quotane hydrochloride. Chlorowodorek 3-butylo-1-(2-dwumetyloaminoetoksy)-izochinoliny.



$C_{17}H_{24}N_2O \cdot HCl$

Biały proszek o słabym aromatycznym zapachu i gorzkim smaku. Rozpuszcza się w wodzie, słabo w alkoholu. 1% wodny roztwór jest kwaśny (pH 3,5 do 5,0). Temp. topn. 144—147°.

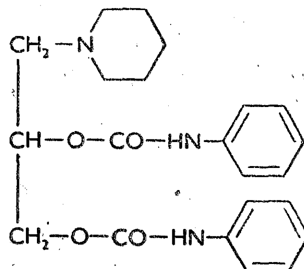
Środek znieczulający powierzchniowo, o silniejszym działaniu od prokainy. Jest mniej toksyczny od dibukainy, lecz bardziej od kokainy i prokainy. Stosowany jest w dermatozach w postaci 0,5% mleczka lub zawiesiny.

k. Pochodne uretanu

Związki o właściwościach znieczulających miejscowo spotykamy również wśród pochodnych uretanu. Do tej grupy należą:

DIOTAN — *DIOTHAN*

Diperodon. Dwufenylouretanopiperydynopropandiol.



$C_{22}H_{27}N_3O_4$

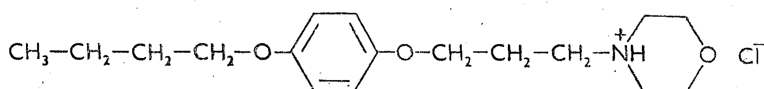
Biały, krystaliczny, miałki proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, acetonie, łatwo w alkoholu. Temp. topn. 195 — 200°.

Produkt ten działa podobnie jak kokaina, jednak znieczulenie wywołane nim trwa dłużej. Diotanu nie można podawać dożylnie, ponieważ toksyczność jego, w porównaniu z prokainą, jest trzykrotnie większa.

l. Inne pochodne

CHLOROWODOREK PRAMOKSYNY

Pramoxine hydrochloride. Tronothane. Chlorowodorek 4-[3-(p-butoksyfenoksy)-propylo]-morfoliny.



$C_{17}H_{27}NO_3 \cdot HCl$

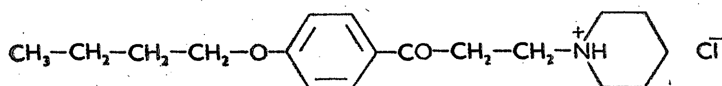
Biały krystaliczny proszek o bardzo słabym aromatycznym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 1% wodny roztwór jest kwaśny (pH 3,0 do 5,0).

Odróżnia się od dotychczasowych leków znieczulających tym, że ma wiązanie eterowe i zawiera w cząsteczce grupę morfolinową.

Lek ten podany pozajelitowo drażni tkanki, wskutek tego stosowany jest u ludzi tylko jako środek znieczulający powierzchniowo. Podaje się go w postaci maści (1%), roztworu, zawiesiny lub żelu.

CHLOROWODOREK DYKLONINY

Dyclonine hydrochloride. Dyclone. Chlorowodorek 4'-butoksy-3-piperydyno-propiofenonu.

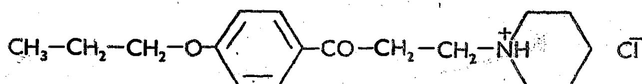


$C_{18}H_{27}NO_2 \cdot HCl$

Lek znieczulający powierzchniowo, o słabej toksyczności. Hamuje wzrost bakterii. Stosowany na skórę lub śluzówki jest dobrym lekiem. Działanie występuje szybko, a jego intensywność i czas trwania działania jest lepszy od środków typu prokainy. Stosuje się go przede wszystkim w dermatologii, hamuje bowiem bóle i swędzenia. Stosuje się go również do znieczulania śluzówek przy bronchoskopii i laryngoskopii.

FALIKAINA — *FALICAIN*

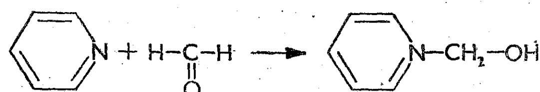
Chlorowodorek 4-propoksy-β-piperydynopropiofenonu.



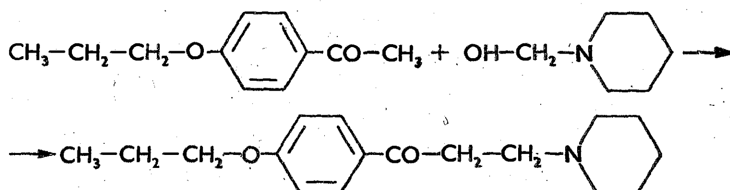
$C_{17}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

Związek ten otrzymuje się za pomocą reakcji Mannicha, która polega na kondensacji związków o charakterze kwaśnym z formaldehydem i amoniakiem, względnie aminą.

W pierwszej fazie amina łączy się z formaldehydem dając N-hydroksymetyloaminę:



Powstały związek łączy się następnie w przypadku falikainy z propoksyacetofenonem:

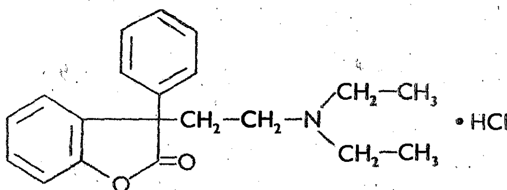


Pod względem działania farmakodynamicznego falikaina jest około 10-krotnie silniejsza od nowokainy. Jej działanie występuje szybciej aniżeli po nowokainie.

Falikaina poza tym ma działanie bakteriobójcze, wobec czego wystarcza aseptyczne przygotowanie jej roztworów, które zresztą nie muszą być sterylizowane, przy ogrzaniu falikaina ulega rozkładowi.

CHLOROWODOREK AMOLANONU

Amolanone hydrochloride. Amethone hydrochloride. Chlorowodorek 3-(β-dwumetyloaminoetylo)-3-fenylo-2-benzofuranonu.



$C_{20}H_{23}NO_2 \cdot HCl$

Związek ten obdarzony jest działaniem znieczulającym miejscowo i antycholinergicznym. Używany jest w postaci 0,33% roztworu do wkraplań docewkowych.

XXIII. CHEMOTERAPEUTYKI

Chemoterapeutykami nazywamy takie leki, które wprowadzone do ustroju wywierają działanie specyficzne na czynniki chorobotwórcze. Na ogół zakłócają one procesy biochemiczne przebiegające w zarazkach i powodują wstrzymanie ich rozwoju, tak zwaną bakteriostazę. Rzadziej chemoterapeutyki zabijają zarazki. Obecnie chemoterapia rozporządza znaczną liczbą leków, które można podzielić na następujące grupy:

1. Chemoterapeutyki zawierające metaloidy w cząsteczce:
   a) pochodne arsenu,
   b) pochodne antymonu,
   c) pochodne bizmutu.
2. Sulfonamidy.
3. Antybiotyki.
4. Tuberkulostatyki.
5. Leki przeciwmalaryczne.
6. Inne.

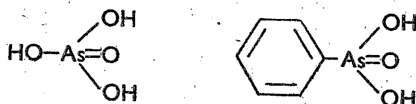
A. CHEMOTERAPEUTYKI ZAWIERAJĄCE METALOIDY W CZĄSTECZCE

1. POCHODNE ARSENU

Związki arsenu nieorganiczne oraz organiczne szeregu alifatycznego nie działają jako chemoterapeutyki. Pochodne aromatyczne arsenu działają na zarazki malarii i kiły. Aromatyczne pochodne arsenu dzielimy na pochodne o jednym pierścieniu i pochodne o dwóch pierścieniach.

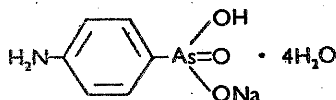
a. Pochodne jednopierścieniowe

Pochodne o jednym pierścieniu są zwykle związkami arsenu pięciowartościowego. Powstają one przez zastąpienie grupy wodorotlenowej w kwasie arsenowym jedną grupą arylową:



Do pochodnych tego szeregu należą:

Atoksyl. p-Aminofenyloarsanilan sodowy.

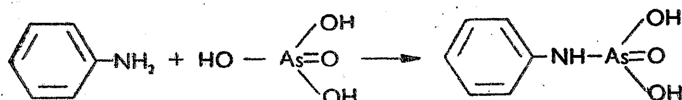




$C_6H_7NO_3NaAs \cdot 4H_2O$

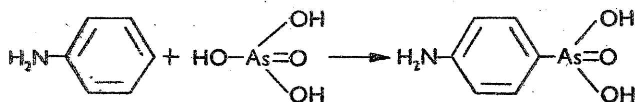
Biały krystaliczny proszek o smaku kwaskowym. Rozpuszcza się w 6 częściach wody, łatwo w wodzie gorącej. Przy ogrzewaniu w roztworze wodnym ulega rozkładowi do aniliny i arsenianu sodowego. Z tego powodu roztwory wodne atoksylu mogą być sterylizowane tylko przez tyndalizację w temp. 60°.

Atoksyl otrzymany został w r. 1860 przez Béchampa działaniem kwasu arsenowego na anilinę. Béchamp przyjął, że reakcja przebiega pomiędzy grupami aminową i wodorotlenową według następującego równania:



Otrzymany związek był stosunkowo mało toksyczny i dlatego nadano mu nazwę atoksyl = nietrujący.

Pierwsze próby zastosowania atoksylu w leczeniu trypanozomiazy, przeprowadzone w r. 1903 przez Ehrlicha *in vitro* dały wynik ujemny. Okazało się jednak później, że *in vivo* związek ten ma wyraźne działanie trypanozomobójcze. Na skutek tego Ehrlich zajął się ponownie atoksylem, przy czym zaciekawił się najpierw jego budową. Stwierdzono, że atoksyl zawiera wolną grupę aminową, a ugrupowanie arsenowe związane jest bezpośrednio z pierścieniem. Właściwa budowa atoksylu została ustalona w r. 1907 przez Ehrlicha i Bertheima. Ustalenie właściwego wzoru dla atoksylu umożliwiło postęp w dziedzinie związków arsenowych i doprowadziło do wykrycia salwarsanu. Atoksyl otrzymuje się do dziś metodą Béchampa. Mieszaninę aniliny i kwasu arsenowego ogrzewa się w temperaturze 210°. Reakcja przebiega według następującego równania:



Przez następne rozpuszczenie powstałego kwasu arsanilowego w węglanie sodowym otrzymuje się atoksyl.

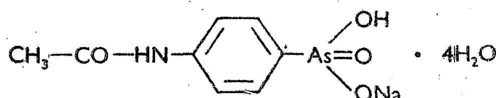
Preparat ten stosowano w leczeniu trypanozomiazy, zimnicy i kiły. Swego czasu był on polecany w leczeniu dermatoz, gruźlicy, niedokrwistości. Obecnie u ludzi nie jest stosowany.

Podawanie atoksylu, jak i wszystkich pochodnych arsenu, wymaga stałej kontroli lekarza, ponieważ znane są przypadki nietolerancji w stosunku do tych leków. Zdarzają się zatrucia, zwłaszcza zanik nerwu wzrokowego (amauroza), pociągająca za sobą ślepotę.

Prócz atoksylu w lecznictwie znane są i stosowane inne sole kwasu arsanilowego.

ACETYLOATOKSYL

Arsacetyna. *Natrium acetylarsanilicum*. Acetylo-p-aminofenyloarsynian sodowy.

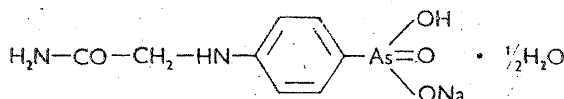




$C_8H_9NO_4NaAs \cdot 4H_2O$

TRYPARSAMID

Sól sodowa kwasu N-fenyloglicynamido-p-arsynowego. N-Fenyloglikokoloamido-p-arsynian sodowy.

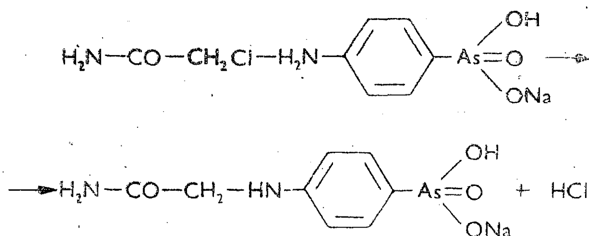




$C_8H_{10}N_2O_4NaAs \cdot {}^1/_2H_2O$

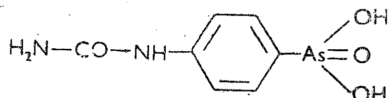
Biały proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w 3 częściach wody, bardzo słabo w alkoholu.

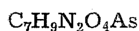
Otrzymuje się go działaniem chloroacetamidu na atoksyl:



CARBARSON

Aminoarson. Kwas p-karbamidofenyloarsynowy.

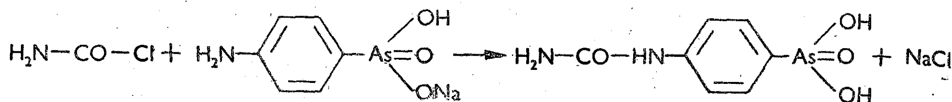




$C_7H_9N_2O_4As$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słabo kwaśnym. Rozpuszcza się w 170 częściach wody zimnej i w 30 częściach wody gorącej. Prawie nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Rozpuszcza się w roztworach alkaliów i węglanów alkalicznych. Temp. topn. 174°.

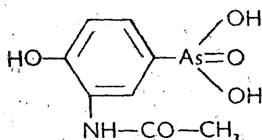
Otrzymuje się go działaniem chlorku kwasu karbaminowego na atoksyl:



Do dalszych pochodnych tego szeregu, wprowadzonych przez Fourneau, należą:

ACETARSOL — *ACETARSOLUM*

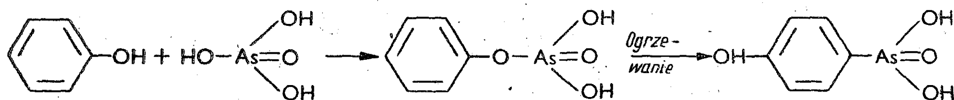
Osarsolum. Stovarsol. Spirocid. Kwas 3-acetyloamino-4-hydroksyfenyloarsonowy. (FP III).



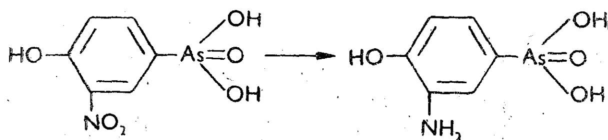
$C_8H_{10}NO_5As$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Trudno rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Temp. topn. 220° (rozkład).

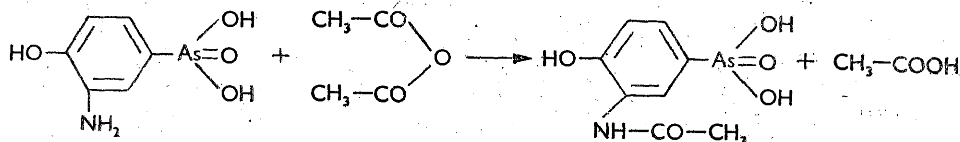
Otrzymuje się go działaniem kwasu arsenowego na fenol:



Otrzymany kwas poddaje się nitrowaniu, a następnie redukcji:



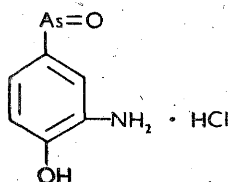
Powstały kwas 3-amino-4-hydroksyfenyloarsonowy acetyluje się bezwodnikiem octowym w środowisku kwaśnym:

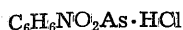


Do jednopierścieniowych związków arsenu trójwartościowego należy:

OKSOFENARSYNA — *OXOPHENARSINE*

Mapharsen. Mapharside. Chlorowodorek tlenku 3-amino-4-hydroksyfenylo-arsonowego.





$C_6H_6NO_2As \cdot HCl$

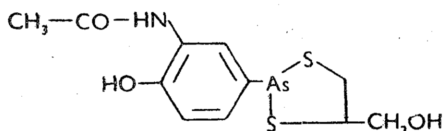
Biały bezpostaciowy proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, kwasach i zasadach.

Otrzymuje się go jako produkt redukcji kwasu 3-amino-4-hydroksyfenyloarsynowego za pomocą kwasu siarkawego.

Stosuje się w leczeniu kiły, zwykle dożylnie. Jest on znacznie mniej toksyczny od salwarsanu.

ARSTHINOL

Balarsen. Mercaptoarsenal. 2-(3'-acetamido-4'-hydroksyfenylo-1,3-dwutio-2-arsacyklopentano-4-metanol.





$C_{11}H_{14}NO_3S_2As$

Biały mikrokrystaliczny proszek bez zapachu. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, słabo w alkoholu.

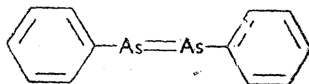
Trójwartościowa pochodna arsenu o tych samych wskazaniach co pochodne arsenu pięciowartościowego. Podaje się go głównie drogą doustną przeciwko jelitowej amebiazie i w framboezji. Kuracja trwa pięć dni, podaje się dziennie 10 mg na kg wagi ciała, po śniadaniu. Maksymalna dawka w ciągu 24 godzin wynosi 500 mg.

b. Pochodne arsenu o dwóch pierścieniach

Są to związki zawierające dwa atomy arsenu trójwartościowego, połączone między sobą wiązaniem podwójnym.

Podstawowe badania w tej dziedzinie zawdzięczamy Ehrlichowi, który w 1906 roku wprowadził do lecznictwa pierwszy preparat chemoterapeutyczny — salwarsan, pochodną arsenobenzenu.

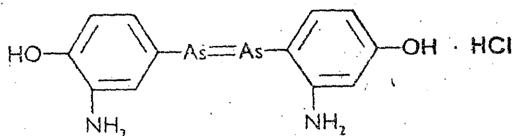
Arsenobenzen po raz pierwszy otrzymał A. Michaelis w 1881 r. Tego rodzaju pochodne arsenowe wywodzą się ze związku wodorowego H—As=As—H. Najprostszym przedstawicielem tego typu jest arsenobenzen:



W związku z tym do obu pierścieni aromatycznych możemy wprowadzić różne grupy chemiczne. Wprowadzenie do obu pierścieni po jednej grupie wodorotlenowej w pozycji *para* do grupy arsenowej daje p-arsenofenol, czyli p-dwuhydroksyarsenobenzen. Dalsze wprowadzenie grup aminowych w położenie *meta* w stosunku do grupy arseno daje dwuaminodwuhydroksybenzen, którego chlorowodorek stosowany jest w lecznictwie jako:

SALWARSAN

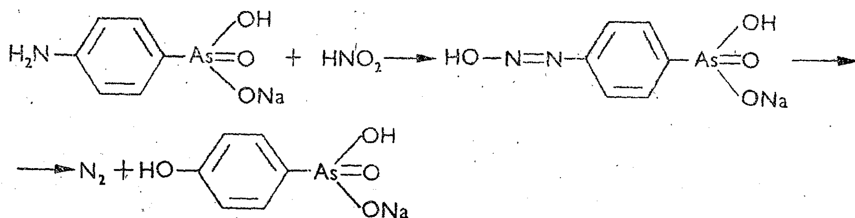
Ehrlich 606. Chlowodorek p-dwuhydroksy-m-dwuaminoarsenobenzenu.



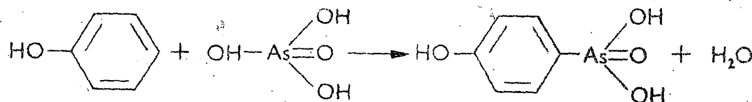
$C_{12}H_{12}N_2As_2 \cdot HCl$

Delikatny żółty proszek rozpuszczalny łatwo w wodzie i alkoholu metylowym, trudniej rozpuszczalny w spirytusie, nie rozpuszczalny w eterze.

Otrzymuje się go z atoksylu, który poddaje się dwuazowaniu za pomocą azotynu sodowego w środowisku kwasu siarkowego. Związek dwuazowy doprowadzony do wrzenia w roztworze wodnym przekształca się w kwas fenoloarsynowy:

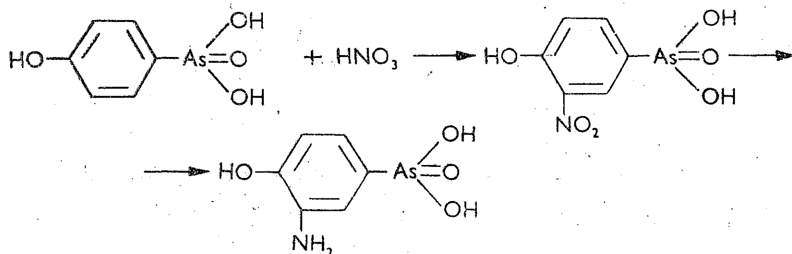


Kwas fenoloarsynowy można otrzymać również na innej drodze, mianowicie przez ogrzewanie fenolu z kwasem arsenowym w temp. 150°.

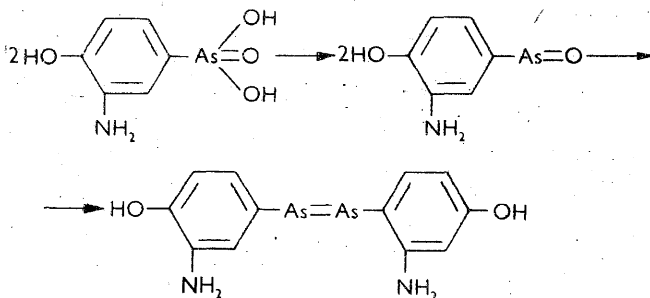


Fenoloarsynian sodowy nitruje się następnie w niskiej temperaturze mieszaniną sulfonitrową. Powstały 3-nitro-4-hydroksyfenyloarsynian so-

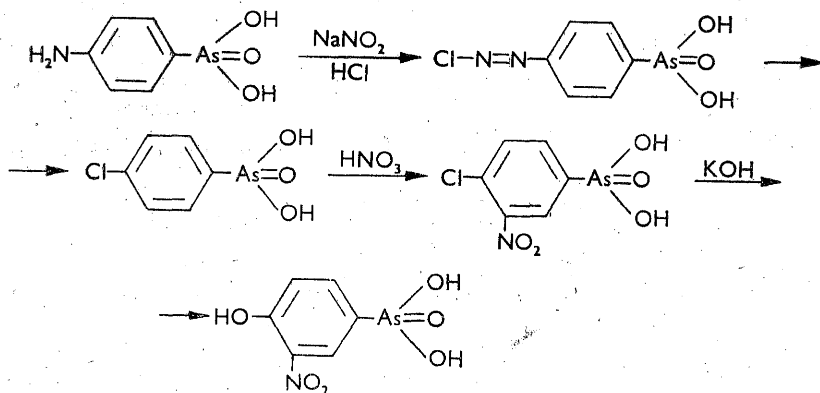
dowy poddaje się redukcji za pomocą siarczanu żelazawego i amoniaku. W tych warunkach grupa arsynowa nie zostaje zaatakowana:



Otrzymany kwas 3-amino-4-hydroksyfenyloarsynowy poddaje się dalszej redukcji. Pod działaniem kwasu fosforawego lub kwasu podfosforawego następuje redukcja grupy arsynowej najpierw do tlenku (3-amino-4-hydroksyfenyloarsynowego), a następnie do 3,3'-dwuamino-4,4'-dwuhydroksyarsenobenzenu, to jest salwarsanu:



Kwas 3-nitro-4-hydroksyfenyloarsynowy oraz jego sól sodową uzyskać również można z kwasu p-chlorofenyloarsynowego, który otrzymuje się z atoksylu, wykonując dwuazowanie w obecności kwasu solnego. Pod wpływem sproszkowanej miedzi chlorek dwuazopochodnej przechodzi w kwas chlorofenyloarsynowy. Po znitrowaniu i następnym ogrzaniu z 33% ługiem potasowym otrzymuje się kwas m-nitro-p-hydroksyfenyloarsynowy:



Powstały kwas można bezpośrednio przeprowadzić w 3,3'-dwuamino--4,4-'dwuhydroksyarsenobenzen działaniem alkalicznego roztworu hydrosiarczynu sodowego.

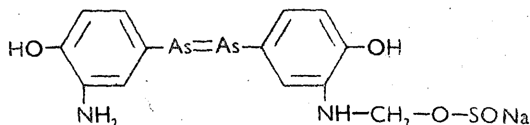
Otrzymany tymi metodami surowy salwarsan oczyszcza się przez rozpuszczenie w alkoholu metylowym, zawierającym nieco kwasu solnego, następnie przez wytrącenie nadmiarem eteru.

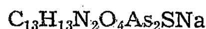
Czysty i bezwodny salwarsan powinien zawierać 34,2% arsenu. Preparaty handlowe zawierają około 30% arsenu, a skład ich nie jest dokładnie zdefiniowany. Z tego względu oznaczanie wartości preparatu wymaga nie tylko analizy chemicznej, lecz również oznaczenia wartości biologicznej. Salwarsan jest środkiem chemoterapeutycznym, działającym specjalnie na spirochety — krętki i na trypanozomy — świdrowce.

W roztworze salwarsan szybko ulega rozkładowi, dlatego w handlu spotyka się ampułki zawierające odpowiednie dawki suchego preparatu razem z ampułkami z wodą dwukrotnie destylowaną. Roztwór lekarz musi sporządzić sam tuż przed wykonaniem zastrzyku. Roztwory wodne salwarsanu są kwaśne.

NOWARSAN — *NOVARSANUM*

Neosalwarsan. Neoarsphenaminum. Novarsenobenzol. 3,3'-Dwuamino-4,4'-dwuhydroksyarsenobenzeno-N-metylenosulfoksylan sodowy. Evarsan. Neosalutan. Neovarsan. Novarsenol. Novarsolen (FP III).

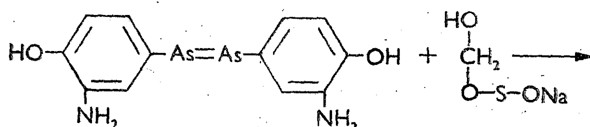


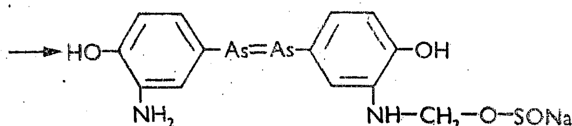

$C_{13}H_{13}N_2O_4As_2SNa$

Żółty proszek łatwo rozpuszczający się w wodzie, trudniej w glicerynie, bardzo trudno w spirytusie. Prawie nie rozpuszcza się w bezwodnym alkoholu, acetonie, chloroformie i eterze.

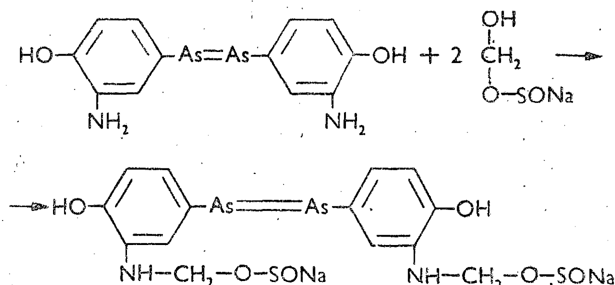
Neosalwarsan otrzymuje się przez rozpuszczenie w wodzie salwarsanu i dodanie obliczonej ilości roztworu formaldehydosulfoksylanu sodowego, znanego pod nazwą Rongalit. Po godzinie do mieszaniny dodaje się 10 procent roztworu węglanu sodowego i 12 procent kwasu solnego. Powstaje żółty osad, który rozpuszcza się w obliczonej ilości ługu sodowego, a następnie wytrąca się alkoholem lub eterem. Produkt suszy się na powietrzu, następnie rozdziela do ampułek wolnych od powietrza. W ten sposób otrzymuje się zasadniczo dwa produkty:

1. Pochodna jednometylenosulfoksylanowa:





2. Pochodna dwumetylenosulfoksylanowa:



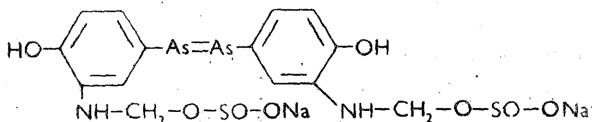
Nowarsan jest zatem mieszaniną złożoną, zawierającą jako główny składnik p-dwuhydroksy-m-dwuaminoarsenobenzenometylenosulfoksylan sodowy. Czysta pochodna jednosulfoksylanowa powinna teoretycznie zawierać 32,15% As i 6,02% N. W rzeczywistości produkty handlowe mają skład bardzo różny, ponieważ zawierają wiele innych pochodnych, stanowiących zanieczyszczenie wynikłe z metody otrzymywania. Próby chemiczne pozwalają stwierdzić tylko skład chemiczny preparatu i wykryć zafałszowania, nie pozwalają jednak oznaczyć toksyczności preparatu, która jest zmienna i zależy od wielu czynników. Toksyczność jest związana nie tylko z mniej lub więcej łatwym zmienianiem się produktu na powietrzu, lecz zależy również od mało znanych a bardzo niebezpiecznych zanieczyszczeń, powstających podczas produkcji. Oznaczenie zawartości arsenu nie daje zatem pewnego kryterium o toksyczności nowarsenobenzolu i dlatego preparaty te winny być badane na drodze biologicznej. Preparat farmakopealny powinien zawierać nie mniej niż 17% i nie więcej niż 21% As.

Nowarsan stosuje się zamiast arsenobenzolu w tych samych przypadkach. Działa on na spirochety znacznie silniej aniżeli rtęć i jej pochodne. Jest on równie skutecznym lekiem przeciwko trypanozomiazom. W tym przypadku stwierdzono zmniejszanie się jego czynności po dłuższym stosowaniu; zarazki stają się odporne na jego działanie.

Nowarsan podaje się dożylnie. Roztwór do zastrzyków powinien być przyrządzony *ex tempore,* gdyż przechowywany ulega przekształceniu i staje się silnie trujący. Po upływie 20 minut toksyczność jego zwiększa się o 56%. Łączenie nowarsanu z urotropiną pozwala zwiększyć dawkę maksymalną dwukrotnie.

Do pochodnych salwarsanu należą nadto:

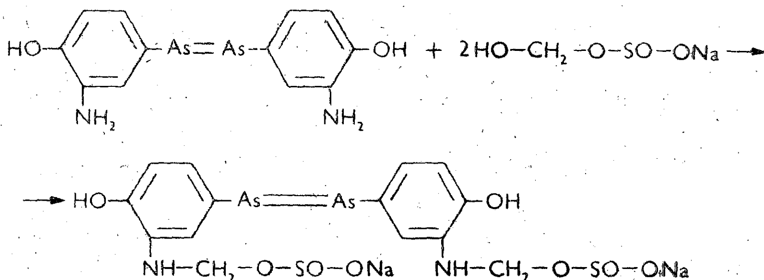
Miarsenol. Myosalvarsan. Sulfarsenobenzol. 3,3'-Dwuamino-4,4'-dwuhydroksyarsenobenzeno-N,N'-dwumetylenosiarczyn sodowy.




$C_{14}H_{14}N_2O_8As_2Na_2S_2$

Jasnożółty proszek rozpuszczalny w wodzie i w roztworach ługu, nie rozpuszcza się w spirytusie, eterze i acetonie.

Produkt ten otrzymuje się działając na salwarsan związkiem powstałym w wyniku kondensacji formaldehydu i kwaśnego siarczynu sodowego:



2. POCHODNE ANTYMONU

Antymon znany był już w starożytności: pierwsze o nim wzmianki spotykamy u Pliniusza. Do historii chemii wchodzi on jednak dopiero w XV wieku, dzięki pracom Basileusa Valentinusa, zakonnika z Erfurtu. Z nazwą antymon spotykamy się już w roku 1087 u Constantinusa Africanusa. Nazwa ta pochodzi od greckiego *antemonion* — kwiat.

Właściwości lecznicze antymonu wykryte zostały przez pierwszego jatrochemika — Paracelsusa. Pozytywne wyniki otrzymane w leczeniu kiły rtęcią pozyskały wielu zwolenników dla nowej metody leczenia związkami chemicznymi. Spowodowało to ogromne spopularyzowanie i szerokie zastosowanie leków chemicznych. Jednakże nieoględne podawanie chorym leków chemicznych, mających często wielką toksyczność, powodowało występowanie wielu nieznanych dotychczas zatruć. Szczególną popularność w owym okresie zdobył antymon. Wskutek częstych zatruć tym pierwiastkiem Wydział Medyczny w Paryżu uznał go za truciznę. Pociągnęło to za sobą zakaz stosowania antymonu w lecznictwie, wydany w r. 1566 przez parlament francuski. Antymon ponownie został wprowadzony do lecznictwa w r. 1637 na skutek wyleczenia tym lekiem Ludwika XIV z duru brzusznego.

Antymon w postaci metalicznej używany był dawniej jako środek przeczyszczający, stosowany bardzo często w postaci pigułek, zwanych wiecznymi, ponieważ w przewodzie pokarmowym pigułki te prawie nie ulegały zmianom i dlatego mogły być używane wielokrotnie do tego samego celu. Używano antymonu również do wyrobu kielichów wymiotnych, w których przechowywane napoje, np. wino, nabierały właściwości wymiotnych na skutek rozpuszczania się antymonu. Obecnie antymon metaliczny nie ma zastosowania w lecznictwie.

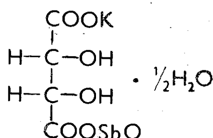
Również związki nieorganiczne antymonu, głównie jego siarczki, nie mają większego zastosowania.

Organiczne pochodne antymonu na skutek swej aktywności biologicznej znalazły zastosowanie w lecznictwie jako chemoterapeutyki, szczególnie w leczeniu trypanozomiazy, filarioz, kala-azar (czarna choroba) wywołanej przez *Leishmania donovani.*

Z organicznych pochodnych antymonu Farmakopea Polska III wymienia tylko:

WINIAN ANTYMONYLO-POTASOWY — *STIBIO-KALIUM TARTARICUM*

Emetyk. *Tartarus stibiatus. Tartarus emeticus.*




$C_4H_4O_7SbK \cdot 1/2 H_2O$

Białe kryształy lub biały krystaliczny proszek o słodkawym nieprzyjemnym smaku, nieco wietrzejący na powietrzu. Rozpuszcza się w 17 częściach wody, w 3 częściach wody wrzącej i w 20 częściach gliceryny; nie rozpuszcza się w spirytusie.

Otrzymuje się go działaniem tlenku antymonawego na kwaśny winian potasowy — *Cremor tartari.*

Sole antymonu mają działanie żrące. Jednakże emetyk, jako sól podwójna metalu alkalicznego i antymonu nie ma działania miejscowego. Zastosowany w postaci maści działa często dopiero po upływie kilku dni, to jest wtedy, kiedy kwaśne wydzieliny skóry zamienią nieczynny emetyk na sole proste antymonu o działaniu żrącym.

Emetyk stosowany zewnętrznie jest środkiem żrącym i ściągającym. Używano go w postaci maści i plastrów. Podany doustnie w dawce 0,1 do 0,3 g drażni błonę śluzową żołądka i wywołuje wymioty odruchowe, należy więc do silnych środków wymiotnych. W dawkach mniejszych ma działanie wykrztuśne. Podawany drogą dożylną stosowany jest w leczeniu leishmaniozy, kala-azar, schistozomiazy, wywołanej przez robaka *Distomum haematobium.* Podczas wykonywania zastrzyków dożylnych na-

leży unikać wstrzyknięcia go poza żyłę: podany podskórnie lub domięśniowo wywołuje silne bóle oraz nekrozę tkanek.

WINIAN ANTYMONYLO-SODOWY — *STIBIO-NATRIUM TARTARICUM*



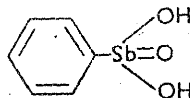
$C_4H_4O_7SbNa$

Bezbarwny i przezroczysty albo białawy proszek bez zapachu, o smaku słodkawym. Higroskopijny. Rozpuszcza się w 1,5 części wody, nie rozpuszcza się w alkoholu.

Otrzymuje się go działaniem tlenku antymonawego na kwaśny winian sodowy.

Stosowany w lecznictwie tak samo jak sól potasowa.

Winian antymonylopotasowy i antymonylosodowy oddają poważne usługi w leczeniu chorób tropikalnych. Są one jednak toksyczne oraz działają drażniąco. Z tego powodu szukano związków antymonu mniej trujących. Podobieństwo antymonu pod względem chemicznym do arsenu sprzyjało syntezom takich związków. Zaczęto stosować w lecznictwie pochodne pięciowartościowego antymonu, przede wszystkim pochodne kwasu fenylostibinowego:

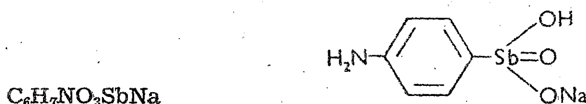


Są to związki stosowane w leczeniu chorób wywołanych przez trypanozomy, spirochety. Pochodne te są mniej trujące od emetyku i nie mają działania wymiotnego.

Najprostszym lekiem tego szeregu jest:

STIBAMINA

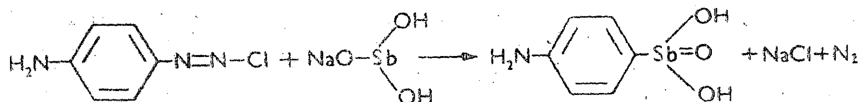
Sól sodowa kwasu p-aminofenylostibinowego.



$C_6H_7NO_3SbNa$

Brunatny bezpostaciowy proszek rozpuszczalny w wodzie.

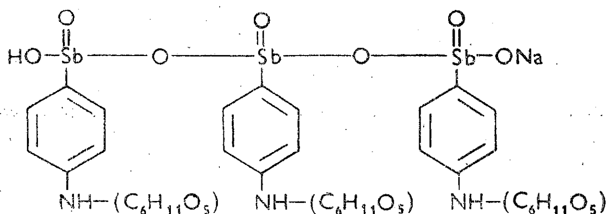
Otrzymuje się go działaniem tlenku antymonawego na roztwór chlorku dwuazoaminobenzenu:



Stibamina ma właściwości spirochetobójcze i trypanozomobójcze. Jest jednak dość silnie trująca i mało trwała. Daje ona szereg związków cząsteczkowych, mających znaczenie w lecznictwie. Do takich związków należy:

GLIKOZYD STIBAMINY

Neostam.



Bezbarwny lub bladożółty bezpostaciowy proszek. Rozpuszcza się w wodzie. 6% roztwór jest słabo alkaliczny (pH 8,5 do 9).

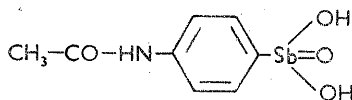
Otrzymuje się go przez kondensację kwasu p-aminobenzenostibinowego z glikozą w słabo alkalicznym roztworze. Produkt reakcji wytrząsa się bezwodnym alkoholem. Otrzymany związek nie jest jeszcze dokładnie zdefiniowany. Przypuszczalny wzór sumaryczny: $C_{36}H_{49}N_3O_{22}Sb_3Na$.

Stosowany jest jako lek przeciwko pierwotniakom. Podaje się go domięśniowo lub dożylnie w dawce 100 mg, przy czym maksymalna dawka jednorazowa wynosi 200 mg.

Stibamina jest związkiem trującym i nietrwałym. Ponieważ grupa aminowa stibaminy osłabia działanie trypanozomobójcze i spirochetobójcze, przeto próbowano zastąpić ją innymi podstawnikami. Wprowadzenie grupy wodorotlenowej podnosi działanie, jednak otrzymany związek — sól sodowa kwasu fenolostibinowego jest bardzo trujący. Wprowadzenie chloru w pozycji *para* powoduje dalszy wzrost toksyczności nie wpływając na podniesienie leczniczego działania związku. Otrzymano też leki przez acetylowanie grupy aminowej stibamin, analogicznie do atoksylu. Do tych pochodnych należy kwas p-acetyloaminofenylostibinowy, którego sól sodowa spotykana jest w lecznictwie jako:

STIBENYL

Stibacetyna. Sól sodowa kwasu p-acetyloaminofenylostibinowego.



$C_8H_9NO_4SbNa$

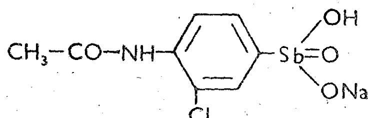
Lekkożółtawy proszek. Rozpuszcza się w wodzie do 10%. Roztwory wodne nie powinny być ogrzewane, ponieważ stibenyl ulega polimeryzacji.

Związek ten wykazuje dobre działanie spirochetobójcze, jednak jest nietrwały. Stosuje się go w leczeniu trypanozomiaz, bilharcjoz, kala-azar. Podaje się go dożylnie w postaci 2% roztworu w dawce 0,05 do 0,10 g na początku, później dawkę podnosi się stopniowo do 0,40 g. Dawka podana w ciągu miesiąca nie powinna przekroczyć 2 g.

Wprowadzenie atomu chloru powoduje zwiększenie trwałości związku. Tego rodzaju pochodną jest:

STIBOZAN

Sól sodowa kwasu 3-chloro-4-acetyloaminofenylostibinowego.

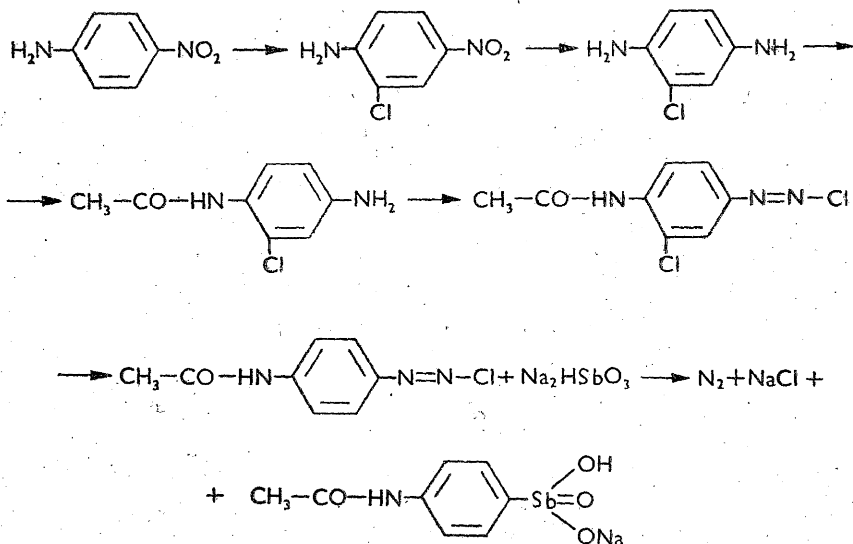



$C_8H_8NO_4ClSbNa$

Żółtobrunatny lub szaropomarańczowy proszek. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, dając roztwory obojętne lub słabo alkaliczne.

Otrzymuje się go przez chlorowanie p-nitroaniliny za pomocą chloru lub podchlorynów w obecności stężonego kwasu solnego. Powstały 2-chloro-4-nitro-1-aminobenzen poddaje się redukcji.

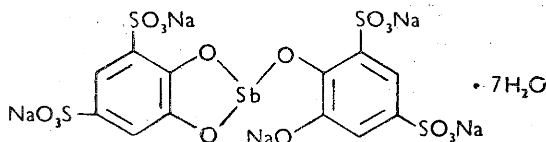
Otrzymany wówczas 1,4-dwuamino-3-chlorobenzen po zacetylowaniu dwuazuje się i następnie działaniem kwasu antymonowego przeprowadza w stibozan:

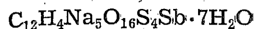


Z trójwartościowych pochodnych antymonu w lecznictwie stosuje się:

STIBOPHEN

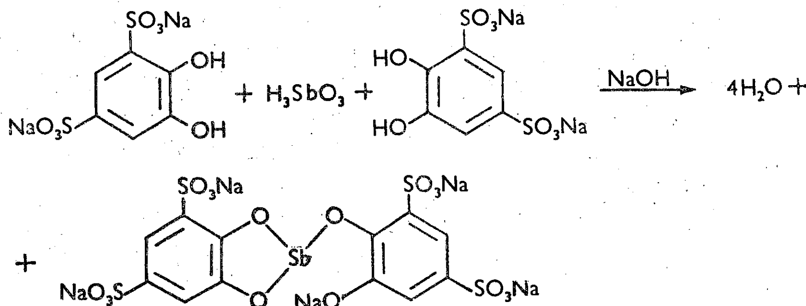
Fuadin. Sól pięciosodowa kwasu antymono-bis-katecholo-3,5-dwusulfonowego.




$C_{12}H_4Na_5O_{16}S_4Sb \cdot 7H_2O$

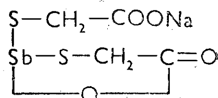
Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, prawie nie rozpuszcza się w alkoholu. Na świetle jest nietrwały.

Otrzymuje się go przez ogrzewanie soli sodowej kwasu katecholodwusulfonowego (pirokatechinodwusulfonowego) z tlenkiem antymonawym i wodorotlenkiem sodowym:



Stosowany w leczeniu bilharcjozy. Podaje się go domięśniowo, rzadziej dożylnie. Optymalna dawka lecznicza wynosi 63 mg na 14 kg wagi, dawka dzienna nie może przekroczyć 315 mg.

TIOGLIKONIAN ANTYMONYLO-SODOWY — *STIBIO-NATRIUM THIOGLYCOLICUM*




$C_4H_4O_4S_2SbNa$

Biały albo różowy proszek bez zapachu, względnie o słabym merkaptanowym zapachu. Na świetle odbarwia się. Łatwo rozpuszcza w wodzie, praktycznie nie rozpuszcza się w alkoholu.

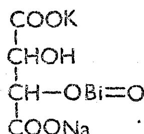
3. POCHODNE BIZMUTU

Pierwszą wzmiankę o bizmucie spotykamy w XVI—XVII wieku u Basileusa Valentinusa. Obszerniejsze wiadomości o tym metalu podaje Agricola (1494—1555), uważając go jednak za mało użyteczny pod względem

leczniczym. Znaczenie w lecznictwie bizmut zdobywa w XVI wieku, kiedy to w aptekach praskich sprzedawano jego roztwór w kwasie azotowym pod nazwą *Magisterium marcasitae*. Później roztwór ten wprowadzono do taksy aptekarskiej jako *Marcasita officinarum seu plumbi cinerei*. Jak już z tego wynika, bizmut mylono z takimi metalami jak ołów, cyna, antymon. Dopiero w XVIII wieku Pott i Bermann, zwolennicy teorii flogistonu, dokładnie scharakteryzowali bizmut. Od tego czasu rozpoczęły się badania nad tym pierwiastkiem. Równocześnie został on wprowadzony do lecznictwa. W r. 1786 Odier poleca go w leczeniu kurczów żołądka, później znajduje zastosowanie jako lek w chorobach jelit.

W przeciwieństwie do dawno znanej i szeroko stosowanej rtęci, bizmut do końca XIX wieku nie miał specjalnego zastosowania.

Pierwsze dodatnie wyniki w leczeniu kiły otrzymał Balzer w r. 1889 przez podskórne wprowadzenie cytrynianu bizmutawego. Wyniki te jednak zostały zapomniane, tym bardziej, że czołowi chemoterapeuci Ehrlich i Uhlenhuth uznali preparaty bizmutu za związki nieczynne leczniczo. Dopiero badania Levaditiego w r. 1921 wykazały lecznicze działanie soli bizmutu w kile. Levaditi wprowadził do lecznictwa winian sodowo-potasowo-bizmutawy pod nazwę TREPOL:



Od tego czasu bizmut zdobył znaczenie w lecznictwie, wypierając w dużym stopniu bardziej od niego trującą rtęć.

Bizmut należy do metali ciężkich, sole jego działają ściągająco, co wyzyskiwane jest w leczeniu chorób żołądkowo-jelitowych oraz w leczeniu przeciwzapalnym zewnętrznym. Obok działania ściągającego i przeciwzapalnego jego sole mają jeszcze właściwości adsorpcyjne. W przewodzie pokarmowym wiąże siarczki alkaliczne oraz wolny siarkowodór, działając przeciwbiegunkowo i zapierająco *(obstipans)*.

Jest to lek chemoterapeutyczny. Stosuje się go w lecznictwie w postaci metalicznej lub w postaci związków. Ze związków bizmutu stosowane są nieorganiczne sole trójwartościowego bizmutu (tylko takie sole są trwałe), organiczne związki kompleksowe, w których bizmut związany jest z grupą kwasową lub kompleksowo z grupą wodorotlenową. Dotychczasowe badania nie wykazały specjalnej różnicy w działaniu leczniczym pomiędzy różnymi związkami bizmutu, dlatego właściwości lecznicze przypisuje się działaniu samego metalu. Stosowanie w lecznictwie różnych związków bizmutu jest uzasadnione tylko różnicami właściwości chemicznych i fizycznych. Różnica w rozpuszczalności w wodzie i w tłuszczach wpływa również na wchłanianie i wydalanie. Tak np. całkowicie nierozpuszczalne

w wodzie pochodne, jak siarczek Bi_2S_3 lub węglan O=Bi—O—CO—O—Bi=O $(BiO)_2CO_3$, po wprowadzeniu domięśniowym pozostają w miejscu zastrzyku w ciągu długiego czasu (kilka miesięcy). Inne preparaty wprowadzone tą samą drogą zostają wchłonięte w ciągu kilku tygodni, a nawet dni.

W lecznictwie stosuje się nierozpuszczalne związki bizmutu w postaci zawiesin wodnych lub olejowych. Stosowane są również pochodne rozpuszczalne w wodzie lub oleju. Działanie bizmutu polega prawdopodobnie na tworzeniu w ustroju pewnych pochodnych organicznych, w których bizmut występuje w postaci szczególnie czynnej. Taką pochodną otrzymali Levaditi i Nicolau, ogrzewając wątrobę z winianem sodowo-potasowo-bizmutawym, czyli z trepolem. Związkiem tym jest BISMOXYL.

Bizmut i jego preparaty podawane są doustnie lub domięśniowo. Wprowadzone dożylnie są silnymi truciznami, działanie ich wzrasta wówczas 10-krotnie.

Z pochodnych bizmutu w chemoterapii stosuje się:

BIZMUT METALICZNY

Bismuthum praecipitatum.

Otrzymuje się go przez redukcję trójchlorku bizmutu w roztworze kwasu solnego za pomocą kwasu podfosforawego. Stosowany jest w postaci zastrzyków domięśniowych w roztworze olejowym w leczeniu kiły. Ulega on powolnej resorpcji i wywiera działanie spirochetobójcze. Jest on mniej skuteczny od organicznych pochodnych arsenu, chociaż działanie jego jest silniejsze od działania pochodnych rtęci. Podawany łącznie z penicyliną i związkami arsenu jest lekiem ogólnie stosowanym w leczeniu kiły.

WODOROTLENEK BIZMUTAWY

$Bi_2O_3 \cdot H_2O$ lub O=Bi—OH

Biały, bezpostaciowy proszek nierozpuszczalny w wodzie.

Otrzymuje się go z roztworów soli bizmutu przez wytrącenie za pomocą wodorotlenków akalicznych. W tych warunkach wytrąca się najpierw wodorotlenek $Bi(OH)_3$, który suszony w temperaturze 100° przechodzi w BiO(OH).

Wodorotlenek bizmutawy czernieje po zwilżeniu wodą siarkowodorową lub alkalicznym roztworem chlorku cynawego.

Stosuje się go dotkankowo w leczeniu kiły oraz doustnie w niestrawnościach. Zawiesina wodorotlenku bizmutawego w oliwie nosi nazwę CASBIS. Lek ten wydalany jest z ustroju bardzo powoli przez nerki.

CHLOREK BIZMUTYLU — *BISMUTHUM OXYCHLORATUM*

Tlenochlorek bizmutawy. *Bismuthi oxychloridum.* BiOCl (FP III).

Biały lub prawie biały bezpostaciowy albo drobnokrystaliczny proszek bez smaku i zapachu, nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w kwasie azotowym i solnym.

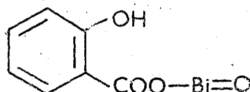
Otrzymuje się go przez chlorowanie bizmutu. Powstały trójchlorek bizmutu z wodą daje wodzian $BiCl_3 \cdot 2H_2O$, a przy nadmiarze wody tworzy tlenochlorek. Można go otrzymać również dodając do roztworu azotanu bizmutawego roztwór chlorku sodowego lub bardzo rozcieńczonego kwasu solnego.

Produkt oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 79% i nie więcej niż 81% Bi.

Lek ten wprowadzony domięśniowo ulega powolnej resorpcji i ma działanie spirochetobójcze. W zawiesinie wodnej stosowany jest w leczeniu kiły w połączeniu z penicyliną i organicznymi pochodnymi arsenu.

ZASADOWY SALICYLAN BIZMUTAWY — *BISMUTHUM SUBSALICYLICUM*

Bismuthi salicylas. Bismuthum salicylicum basicum.



$C_7H_5O_4Bi$

Biały lub niemal biały bezpostaciowy albo krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie ani w spirytusie.

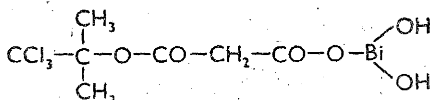
Otrzymuje się go działaniem kwasu salicylowego na węglan bizmutawy.

Teoretycznie preparat powinien zawierać 61,3% Bi_2O_3. FP II dopuszcza preparat o zawartości nie mniejszej niż 62% i nie większej niż 66% Bi_2O_3.

W postaci zastrzyków domięśniowych w zawiesinie olejowej jest on stosowany w leczeniu kiły. Podany *per os* ulega w jelicie cienkim przekształceniu do salicylanu sodowego i węglanu bizmutawego i działa wówczas jako antyseptyk jelitowy. Stosowany jest także w leczeniu chorób przewodu pokarmowego.

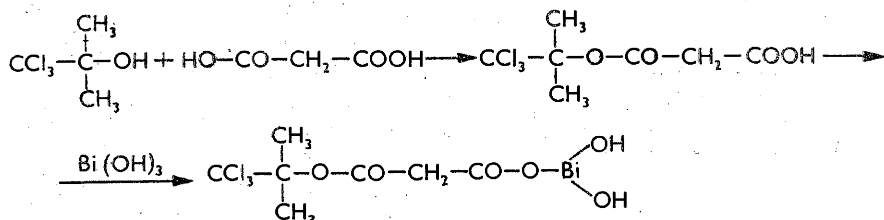
MILANOL

Zasadowa sól bizmutawa kwasu trójchlorobutanolomalonowego.



$C_7H_{10}O_6Cl_3Bi$

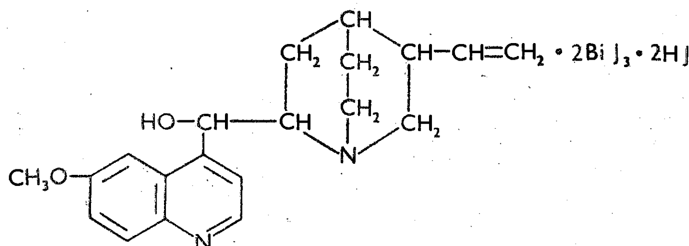
Związek ten otrzymuje się przez estryfikację kwasu malonowego acetonochloroformem, a otrzymany ester przeprowadza się w sól bizmutawą:



Lek ten stosuje się w postaci maści, proszku lub roztworu w leczeniu egzem.

SPIROBISMOL

Quinby. Jodobizmutan chininy. Chininum bismuthojodatum.



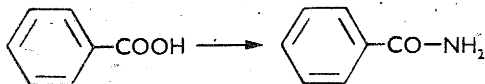
$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2BiJ_3 \cdot 2HJ$

Preparat ten otrzymuje się działaniem mieszaniny węglanu bizmutu i jodku potasowego w roztworze kwasu solnego na chlorowodorek chininy.

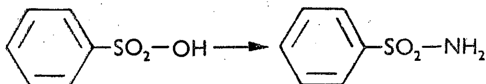
Lek ten ma zastosowanie w leczeniu kiły.

B. SULFONAMIDY

Sulfonamidy stanowią obszerną grupę leków chemoterapeutycznych i mają szerokie zastosowanie w lecznictwie. Pod względem budowy chemicznej mają one pewne podobieństwo do amidów. Amidy są związkami pochodnymi kwasów organicznych, w których wodorotlen grupy karboksylowej został zastąpiony grupą aminową:

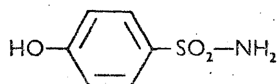


Sulfonamidy powstają w podobny sposób, z tą tylko różnicą, że w tym przypadku podstawieniu ulega wodorotlen grupy sulfonowej:

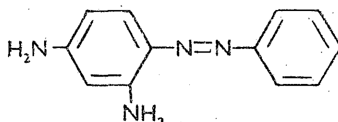


Z tego wynika, że pochodne objęte nazwą sulfonamidy zawierają w swej cząsteczce grupę aminową związaną z resztą cząsteczki poprzez grupę sulfonową.

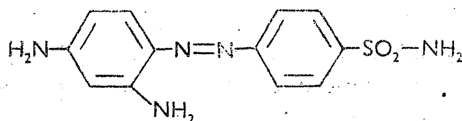
Sulfonamidy stosowane w lecznictwie wywodzą się z amidu kwasu p-sulfanilowego, otrzymanego po raz pierwszy w r. 1908 przez Gelmo:



Rozwój leków sufonamidowych wiąże się z wykryciem przez Lockmana i Ulricha w r. 1913 działania antyseptycznego barwników azotowych typu chryzoidyny — 2,4-dwuaminoazobenzenu:

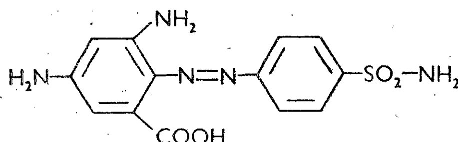


Właściwości bakteriobójcze tego związku Mietsch i Klarer przypisali grupie azowej i na tej podstawie, szukając silniejszych leków, otrzymali szereg barwników azowych, a między nimi 4-sulfonamido-2',4'-dwuaminoazobenzen:



Na podstawie licznych prac Domagka stwierdzono, że barwnik ten obdarzony jest właściwościami leczniczymi: podaney *per os* już w dawce kilku mg leczy myszy zakażone paciorkowcami. Pochodna ta została wprowadzona do lecznictwa w r. 1935 pod nazwą prontosil.

Spostrzeżenia Domagka zostały potwierdzone przez Levaditiego i Vaismana na innym związku tego szeregu, mianowicie na 4-sulfonamido-2', 4'-dwuamino-6'-karboksyazobenzenie, któremu autorzy nadali nazwę r u b i a z o l:

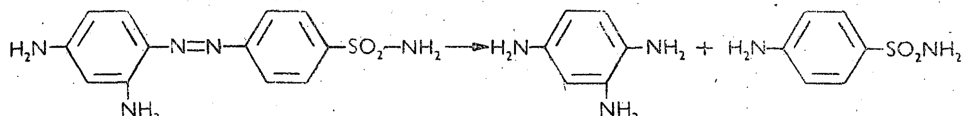


Dalszy rozwój syntezy sulfonamidów był uzależniony od wykrycia grupy powodującej ich działanie lecznicze.

Pierwszy wprowadzony do lecznictwa preparat sulfonamidowy — p r o n t o s i l jest pochodną chryzoidyny. Jednakże właściwości leczni-

cze chryzoidyny są nikłe w porównaniu z właściwościami prontosilu. Wprowadzenie więc grupy sulfonamidowej do pierścienia benzenowego w położeniu *para* do grupy azowej daje preparat o wybitnym działaniu farmakodynamicznym. Wynika stąd, że grupa sulfonamidowa ma zasadnicze znaczenie dla wystąpienia działania leczniczego.

Na podstawie badań stwierdzono, że prontosil *in vitro* nie wywiera żadnego działania, wprowadzony natomiast do ustroju staje się cennym lekiem. Zjawisko to wyjaśnili Kellner i Fuller, wykazując, że prontosil podany *per os* ulega w ustroju rozkładowi do trójaminobenzenu i p-aminobenzenosulfonamidu:



Dokładne badania wykonane przez Nittiego, Boveta i małżonków Tréfouel nad 130 substancjami tego szeregu wykazały, że wszystkie te pochodne ulegają w ustroju rozpadowi i zawsze uwalniają cząsteczkę p-aminobenzenosulfonamidu, który ma działanie lecznicze i to silniejsze od prontosilu. Działanie to objawia się poza tym nie tylko *in vivo*, lecz jest ono wyraźne również *in vitro*.

Wynikało z tego, że działanie swe w ustroju sulfonamidy wywierają po uprzednim rozpadzie do p-aminobenzenosulfonamidu. A więc i w ten sposób wykazano, że działanie lecznicze tych leków uzależnione jest od grupy sulfonamidowej. Obecność tej grupy nie jest jeszcze wystarczająca. Bardzo ważne znaczenie ma tutaj położenie jej w cząsteczce. Związki chemoterapeutycznie czynne mają tę grupę tylko w położeniu *para*. Pochodne *orto* lub *meta* są mniej czynne albo całkiem nieczynne.

Z powyższego wynika, że podstawą wszystkich sulfonamidów jest amid kwasu p-sulfanilowego. Po stwierdzeniu tego faktu dalsze badania szły w kierunku otrzymania leków silniej działających przez wprowadzenie zmian w cząsteczce p-aminobenzenosulfonamidu. Zmiany można dokonać w trzech miejscach: w grupie aminowej, w grupie sulfonamidowej oraz w pierścieniu benzenowym.

Podstawienie wodoru grupy aminowej daje pochodne na ogół mniej toksyczne. Jednakże wraz ze zmniejszeniem się toksyczności maleje również aktywność powstałej pochodnej.

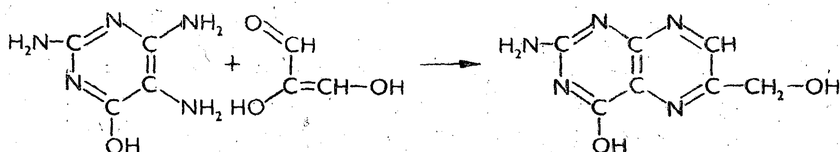
Zmiany w grupie sulfonamidowej prowadzą najczęściej do produktów biologicznie czynnych, w wielu przypadkach powstają pochodne o wzmożonym działaniu leczniczym.

Zmiany w pierścieniu benzenowym nie przedstawiają żadnej wartości, ponieważ zawsze powodują spadek działania leczniczego.

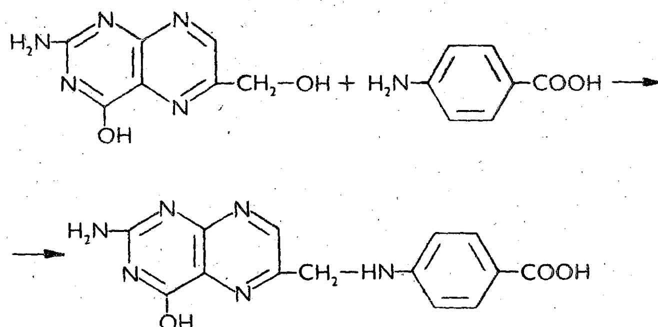
Mechanizm działania sulfonamidów nie jest jeszcze definitywnie wyjaśniony. Prawdopodobnie w ich działaniu bierze udział również i ustrój

chorego; niektóre pochodne, jak prontosil, zupełnie nieczynne *in vitro*, działają dopiero po wprowadzeniu ich do ustroju. Na podstawie licznych badań stwierdzono, że sulfonamidy nie wywierają działania bakteriobójczego; ich działanie ogranicza się tylko do powstrzymania rozwoju bakterii, a więc do tak zwanej bakteriostazy.

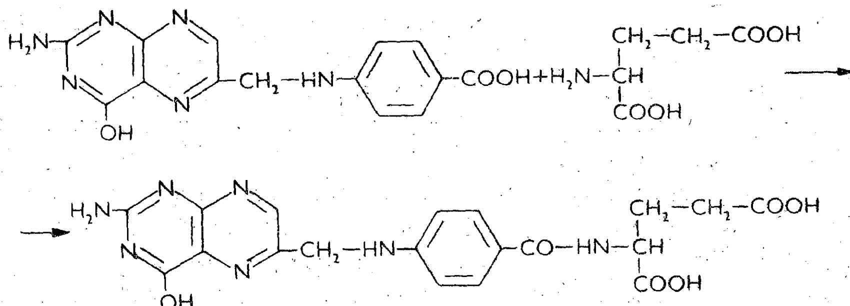
Działanie bakteriostatyczne sulfonamidów według obecnych poglądów polega na tym, że zakłócają one proces syntezy witaminy Bc (kwasu pteroiloglutaminowego), koniecznej do rozwoju bakterii. Synteza ta przebiega w komórce bakteryjnej prawdopodobnie przy współudziale kwasu p-aminobenzoesowego — witaminy H_1. Tłumaczy się to w ten sposób: komórka bakteryjna syntetyzuje 2,4,5-trójamino-6-hydroksy-1,3-pirymidynę, która kondensuje się z glikoreduktonem, powstałym w komórce na skutek przemiany węglowodanowej:



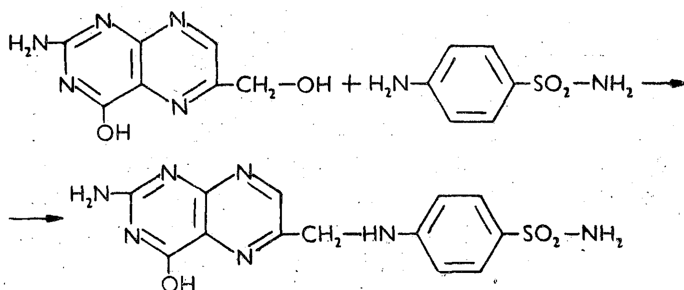
Produkt kondensacji wiąże się następnie z kwasem p-aminobenzoesowym i wytwarza kwas pteroilowy:



Kwas ten łączy się w dalszym ciągu z kwasem glutaminowym i daje kwas pteroiloglutaminowy — czynnik konieczny do rozwoju bakterii:



W przypadku wprowadzenia sulfonamidu bakterie wiążą go zamiast witaminy H_1. Proces ten przebiega w sposób podobny:



Powstały produkt jednak nie wiąże już kwasu glutaminowego, następuje więc zablokowanie produktu pośredniego i tym samym zostaje uniemożliwiona dalsza synteza kwasu pteroiloglutaminowego.

W ten sposób sulfonamidy, jako antywitaminy H_1, hamują wzrost bakterii i umożliwiają ustrojowi ich zwalczanie.

Po upływie pewnego czasu od chwili podania tych leków, kiedy w tkankach nagromadzi się odpowiednie stężenie, następuje stan bakteriostazy, tj. zahamowanie żywotności bakterii i ich rozwoju. Nie znikają one jednak z ustroju. W momencie bakteriostazy ustrój może zwalczyć czynniki chorobotwórcze za pomocą normalnych sił odpornościowych. Z chwilą jednak, kiedy stężenie leku we krwi będzie się zmniejszać na skutek wydalania lub przekształcania, wówczas procesy życiowe bakterii zostają podjęte na nowo i choroba może się rozwinąć ponownie. Z tego powodu w leczeniu sulfonamidami należy od razu osiągnąć skuteczne stężenie tego leku we krwi. Stężenie to zazwyczaj jest zbliżone do dawki trującej.

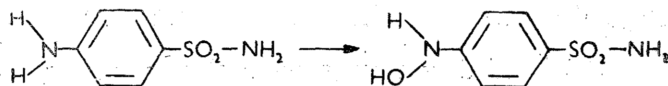
Możliwość działania sulfonamidów na skutek przekształcania się ich w ustroju tłumaczy fakt, że leki te mają okres utajonego działania: działanie lecznicze nie następuje zaraz po podaniu leku, lecz dopiero po upływie pewnego czasu.

Przekształcenie się sulfonamidów w ustroju odbywa się w dwóch etapach:

1) rozpad bardziej skomplikowanych pochodnych do p-aminobenzenosulfonamidu, oraz

2) rozpad p-aminobenzenosulfonamidu.

p-Aminobenzenosulfonamid w ustroju ulega częściowemu utlenieniu. W przemianie tej powstaje pochodna hydroksylaminowa:



Powstała pochodna hydroksylaminowa ma właściwości utleniające: z hemoglobiną daje ona methemoglobinę, a sama przechodzi z powrotem

w pochodną aminową. Działa ona zatem ujemnie na elementy krwi i prowadzi do zatrucia. Należy przeto przestrzegać przed niepotrzebnym używaniem tych leków, ponieważ ta grupa związków może powodować szereg niepożądanych reakcji ubocznych, których natężenie zależy od wielkości dawki, czasu podawania i idiosynkrazji chorego. Większość chorych podczas podawania tych preparatów przechodzi stan słabego zatrucia, charakteryzujący się bólem głowy, nudnościami, wymiotami, depresją, złym samopoczuciem, utratą smaku, zaburzeniami wzrokowymi. Z tych względów w okresie leczenia sulfonamidami chorzy powinni unikać wykonywania ciężkiej i niebezpiecznej pracy, wymagającej skupienia, np. kierowania samochodem, pracy na wysokich rusztowaniach itp.

W czasie leczenia sulfonamidami chorzy powinni unikać wychodzenia na słońce oraz naświelania się promieniami pozafiołkowymi. Leczonym nie powinno się podawać żywności zawierającej siarkę ani soli przeczyszczających, ani takich leków jak amidopiryna i fenacetyna. Poza tym nie należy podawać takich substancji, które znoszą działanie sulfonamidów, jak np. kwas p-aminobenzoesowy.

Bardzo ważne jest to, że w wyniku częstego podawania sulfonamidów bakterie przyzwyczajają się do tych leków, wytwarzają się postacie oporne na ich działanie i wówczas leczenie sulfonamidami staje się bezskuteczne.

Z ustroju sulfonamidy wydalane są częściowo w postaci odtrutej jako trudno rozpuszczalne pochodne acetylowe. Te pochodne krystalizują często w nerkach w postaci ostrych igieł, a podczas wydalania ranią nerki i powodują wystąpienie krwiomoczu. Działania tego unika się przez podawanie chorym większych ilości płynów w celu zwiększenia diurezy. Można również uniknąć tego działania stosując mieszaniny kilku sulfonamidów równocześnie. W takich kombinacjach można podawać większe dawki poza tym reakcje alergiczne występują rzadziej.

Wartość lecznicza sulfonamidów wyraża się współczynnikiem chemoterapeutycznym, mającym bardzo ważne znaczenie tam, gdzie chodzi o szybkie osiągnięcie maksymalnego stężenia we krwi, a więc o podanie od razu możliwie dużej dawki leku. Wartość tego współczynnika dla niektórych sulfonamidów podaje następujące zestawienie:

Prontosil rubrum	1 : 4
Prontalbina	1 : 8
Soluseptazyna	1 : 14 do 1 : 19
Uliron	1 : 20
Septazyna	1 : 40

W przypadku sulfonamidów stosuje się niekiedy inny sposób wartościowania, mianowicie współczynnik sulfonamidowy. Podstawowym produktem całej tej grupy leków jest sulfanilamid — amid kwasu sulfanilowego, czyli prontalbina. Jego wartość terapeutyczną przyjęto za jednostkę

i porównuje się z nim działanie wszystkich innych pochodnych. A zatem współczynnik sulfonamidowy wykazuje, ile razy dana pochodna działa silniej od sulfanilamidu na bakterie *in vitro*. Wartość tego współczynnika podaje poniższe zestawienie:

Sulfasukcydyna . . .	0,6
Prontalbina	1,0
Sulfaguanidyna . . .	4,0
Albucyd	8,0
Eubazyna	13
Sulfametazyna	13
Sulfamerazyna	20
Pyrimal	36
Irgafen	50
Cibazol	50
Sulfapirazyna	50

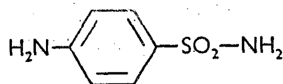
Wszystkie spotykane w lecznictwie sulfonamidy dzielimy na 4 grupy:

1) mające wolne grupy aminową i sulfonamidową,
2) podstawione w grupie aminowej,
3) podstawione w grupie sulfonamidowej,
4) podstawione w grupie aminowej i sulfonamidowej.

1. SULFONAMIDY Z WOLNĄ GRUPĄ AMINOWĄ I SULFONAMIDOWĄ

SULFANILAMID — *SULFANILAMIDUM*

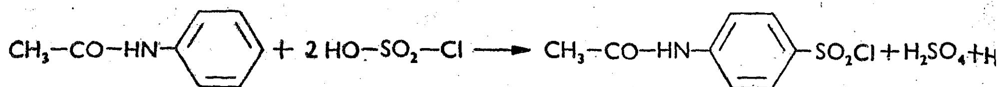
Ambesid. Antistreptin. Colsulanil. Deseptyl. Gombardol. Lysococcin. Pabiamid. Prontalbin. Prontosil album. Prontylin. Rubiazol A. Septoplix. Stramid. Streptocid album. Sulfamidyl. p-Aminobenzenosulfonamid. (FP III).

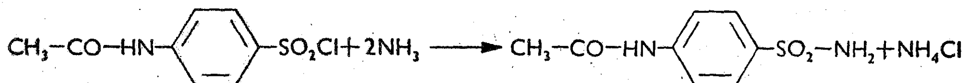


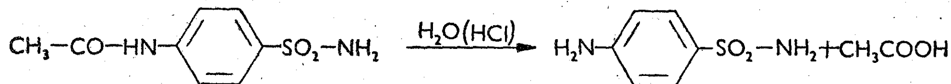
$C_6H_8N_2O_2S$

Biały lub lekkożółtawy krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkosłodkawym. W wodzie rozpuszcza się słabo (1:250), lepiej w wodzie wrzącej (1 : 10). Trudno rozpuszcza się w spirytusie 95° (1 : 30), łatwiej w gorącym (1 : 5). Nie rozpuszcza się w eterze, chloroformie i benzenie. Temp. topn. 164 — 167°.

Otrzymuje się go działając kwasem chlorosulfonowym na acetanilid. Powstały chlorek kwasu acetylosulfanilowego działaniem amoniaku przechodzi w amid kwasu acetylosulfanilowego, który poddany hydrolizie daje amid kwasu sulfanilowego, czyli sulfanilamid:



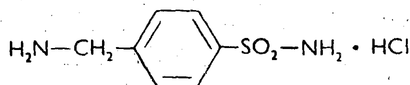




Jest to lek stosowany w chorobach wywołanych przez infekcję paciorkowcami, gronkowcami. Podany *per os* ulega on łatwo resorpcji. Stężenie jego we krwi osiąga swoje maksimum po upływie 3 do 4 godzin od chwili podania. Z ustroju jest wydalany stosunkowo szybko — w 45% w postaci wolnej, reszta w postaci związanej, która jako łatwiej rozpuszczalna zostaje szybciej wydalona. Należy do środków o stosunkowo dużej toksyczności. Jego współczynnik chemoterapeutyczny wynosi 1:8. Podaje się go zasadniczo drogą doustną w ilości 4 g w pierwszej dawce, w następnych po 1 g co 3 do 4 godziny.

MARFANIL

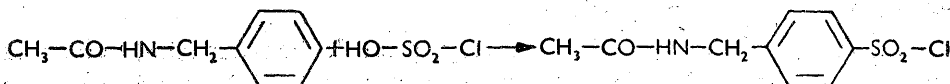
Mesudin. Chlorowodorek 4-aminometylobenzenosulfonamidu. Chlorowodorek p-aminotoluenosulfonamidu.



$C_7H_{10}N_2O_2S \cdot HCl$

Bezbarwne kryształy rozpuszczalne w wodzie łatwiej aniżeli prontalbina. Temp. topn. 153°. Marfanil nie daje reakcji dwuazowej.

Otrzymuje się go w sposób podobny do procesu podanego przy prontalbinie. W tym przypadku wychodzi się z acetylobenzyloaminy, którą działaniem kwasu chlorosulfonowego przeprowadza się w p-acetyloaminometylobenzenochlorosulfon, a ten w pochodną aminową. Po odacetylowaniu powstaje marfanil:



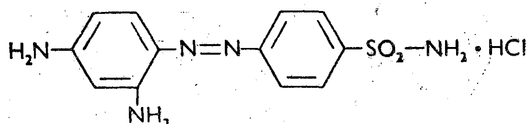
Wprowadzenie rodnika $—CH_2—$ pomiędzy pierścień benzenowy i grupę aminową powoduje zmniejszenie aktywności preparatu w stosunku do paciorkowców; podnosi natomiast działanie tego związku na gonokoki, a zwłaszcza na beztlenowce zgorzeli gazowej.

W postaci przysypki marfanil stosuje się miejscowo w leczeniu ran. W tym przypadku używany jest przeważnie w mieszaninie z prontalbiną w stosunku 1:9.

2. SULFONAMIDY PODSTAWIONE W GRUPIE AMINOWEJ

PRONTOSIL CZERWONY — *PRONTOSIL RUBRUM*

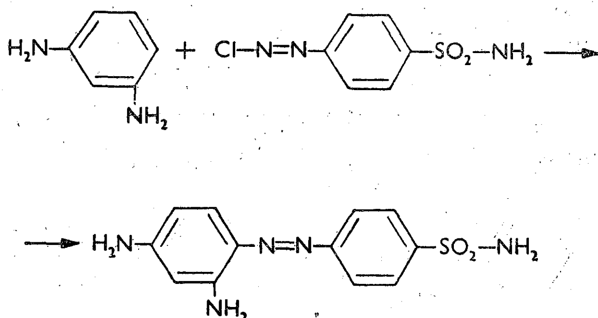
Rubiazol I. Rubrosil. Streptozon. *Streptocidum rubrum*. Chlorowodorek 4-sulfonamido-2',4'-dwuaminoazobenzenu. Chlorowodorek sulfamidochryzoidyny. Chlorowodorek p-(2',4'-dwuaminobenzenoazo)-benzenosulfonamidu.



$C_{12}H_{13}N_5O_2S \cdot HCl$

Czerwonobrunatny drobnokrystaliczny proszek bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie (0,25%), prawie nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Rozpuszcza się w alkoholu metylowym, gorzej w alkoholu etylowym. Temp. topn. 247 — 251°.

Otrzymuje się go niekiedy przez kondensację m-fenylenodwuaminy z dwuazową pochodną p-aminobenzenosulfonamidu:

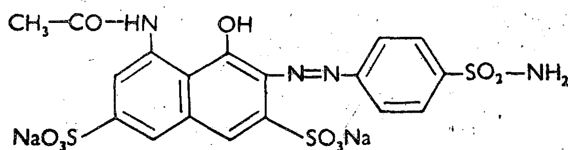


Stosowany jest w przypadku zakażeń paciorkowcami, np. w przypadku róży, płonicy itp.

Obecnie lek ten jest usuwany z lecznictwa przez skuteczniejsze i mniej toksyczne pochodne. Jest to preparat o stosunkowo dużej toksyczności, jego współczynnik chemoterapeutyczny wynosi 1 : 4. Podaje się go *per os* w ilości 1,5 g dziennie lub w postaci zastrzyków dożylnych albo domięśniowych w ilości 10 do 20 ml 0,25% roztworu.

STREPTOCYD CZERWONY ROZPUSZCZALNY DO ZASTRZYKÓW — *STREPTOCIDUM RUBRUM SOLUBILE PRO INJECTIONE*

7-p-Sulfonamidofenyloazo-1-acetyloamino-8-hydroksy-3,6-naftalenodwusulfonian sodowy.



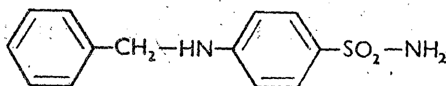
$C_{18}H_{14}O_{10}N_4S_3Na_2$

Ciemnoczerwony krystaliczny proszek łatwo rozpuszczający się w wodzie.

Stosuje się go w przypadkach infekcji paciorkowcami.

SEPTAZYNA — *SEPTAZIN*

Chemodyna. Proseptazin. Benzylosulfanilamid. p-Benzyloaminofenylosulfonamid.



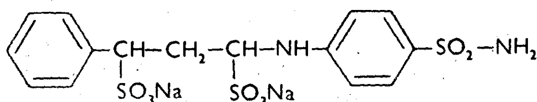
$C_{13}H_{14}N_2O_2S$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie.

Jest to lek o słabej stosunkowo toksyczności. Jego współczynnik chemoterapeutyczny jest niższy od 1 : 40. Dzięki tej słabej toksyczności jest on dobrze znoszony przez ustrój i może być podawany w ilości do 10 g dziennie. Przeciętna jego dawka dzienna wynosi 4 do 8 g dla dorosłych i 2 do 6 g dla dzieci. Stosuje się go w postaci tabletek lub 5% maści w leczeniu róży i ran.

SOLUSEPTAZYNA — *SOLUSEPTAZIN*

4-γ-Fenylopropyloaminofenylosulfonamido-α,γ-dwusulfonian sodowy.



$C_{15}H_{16}N_2O_8Na_2S_3$

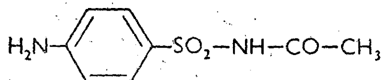
Biały krystaliczny proszek rozpuszczalny w 5 częściach wody.

Współczynnik chemoterapeutyczny tego leku wynosi 1 : 14 do 1 : 19, a więc jest to preparat stosunkowo słabo toksyczny. Podaje się go w dawce 4 do 8 g dziennie doustnie, najczęściej jednak stosuje się go w zastrzykach domięśniowych lub dożylnych w postaci 6% roztworu. Preparat ten ma zastosowanie w tych samych przypadkach co septazyna.

3. SULFONAMIDY PODSTAWIONE W GRUPIE SULFONAMIDOWEJ

ALBUCYD — *ALBUCIDUM*

Sulamid. Sulfacetamid. Sulfacyl. Sulfaniloacetamid. p-Aminofenylosulfonoacetyloamid.



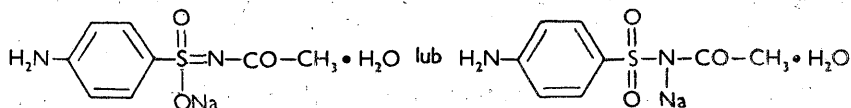
$C_8H_{10}N_2O_3S$

Biały lub lekkożółtawy krystaliczny proszek bez zapachu, smak ma początkowo gorzki, później lekko słodki. Trudno rozpuszcza się w wodzie (0,71%), łatwiej w wodzie gorącej, spirytusie, dobrze rozpuszcza się w amoniaku, zasadach i kwasach mineralnych. Temp. topn. 178 — 181°.

Związek ten w środowisku alkalicznym przechodzi w postać enolową i daje rozpuszczalną sól albucydu, która spotykana jest w lecznictwie jako:

SÓL SODOWA ALBUCYDU — *ALBUCIDUM SOLUBILE*

Sól sodowa sulfacetamidu. Sulfacylum solubile.



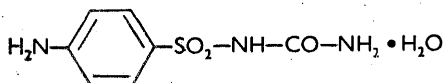

$C_8H_9N_2O_3SNa \cdot H_2O$

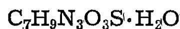
Biały lub żółtawobiały mikrokrystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słabo gorzkim. Rozpuszcza się w 1,5 części wody, słabiej w alkoholu i acetonie.

Lek ten stosuje się w chorobach oczu (schorzenia spojówek, jaglica), w chorobach dróg moczowych, przy rzeżączce. Podaje się go w ilości 4 g w pierwszej dawce, następnie po 1 g co 3—4 godziny.

SULFANILKARBAMID — *SULFANILCARBAMIDUM*

Euvernil. Urosulfan. p-Aminobenzenosulfonamidotiokarbamid.



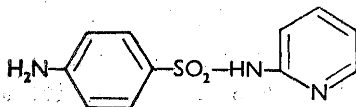

$C_7H_9N_3O_3S \cdot H_2O$

Biały krystaliczny proszek prawie bez smaku. W wodzie rozpuszcza się w stosunku 2,333 mg na litr, łatwo w wodzie gorącej. Rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie solnym, rozcieńczonym ługu sodowym i amoniaku. Prawie nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie, łatwo w acetonie i słabo w alkoholu. Temp. topn. 151—154°.

Lek ten uważany jest za niezły preparat sulfonamidowy w leczeniu chorób infekcyjnych dróg moczowych. Podaje się go w dawce 0,5 do 1 g 3 razy dziennie. Średnia dawka na dobę wynosi 3 g.

SULFAPIRYDYNA — *SULFAPYRIDINUM*

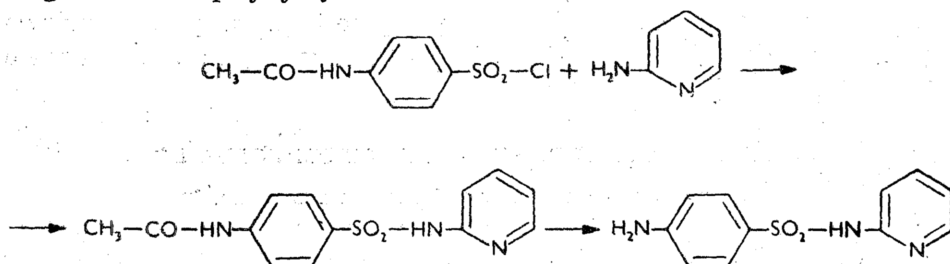
Dagenan. Eubasinum. Haptocyl. Septipulmon. Sulfidin. 2-Sulfanilaminopirydyna. 2-(p-Aminobenzenosulfonamido)-pirydyna.



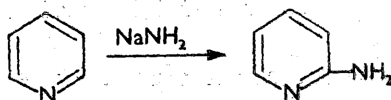

$C_{11}H_{11}N_3O_2S$

Lekkożółtawy, krystaliczny proszek bez zapachu. W wodzie rozpuszcza się słabo (0,036%), nie rozpuszcza się w eterze. Łatwo rozpuszcza się w ługach i rozcieńczonych kwasach. Temp. topn. 191—193°.

Otrzymuje się ją przez kondensację chlorku kwasu p-acetylosulfanilowego z α-aminopirydyną:



Zmydlenie otrzymanej pochodnej acetylowej prowadzi do sulfapirydyny. Potrzebną do tej reakcji α-aminopirydynę otrzymuje się działaniem amidku sodowego na pirydynę:



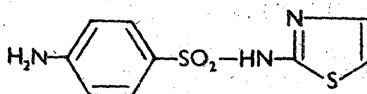
Syntezę sulfapirydyny przeprowadzili A. E. Ewins i M. A. Philips w r. 1938. Synteza ta jest pierwszym większym postępem w kierunku otrzymania leku do zwalczania pneumokoków dotychczas nie objętych działaniem sulfonamidów.

Efekt toksyczny sulfapirydyny jest na ogół ten sam co i sulfanilamidu, objawy uboczne są jednak różne; gdy podaje się sulfanilamid występuje częściej sinica, natomiast przy stosowaniu sulfapirydyny złe samopoczucie pacjenta jest spowodowane nudnościami i wymiotami. Mimo tych objawów przerywanie leczenia nie jest konieczne. W przypadku chorych nerek należy unikać podawania większych dawek tego preparatu.

Obecnie sulfapirydyna jest stosowana rzadko. Podaje się ją doustnie w dawce 3—4 g początkowo, a następnie 0,5 do 1 g dziennie.

SULFATIAZOL — *SULFATHIAZOLUM*

Cibazol. Eleudron. Norsulfazolum. Thiazoamid. Thiacoccine. 2-Sulfanilamidotiazol. 2-(p-Aminobenzenosulfonamido)-tiazol. (FP III).

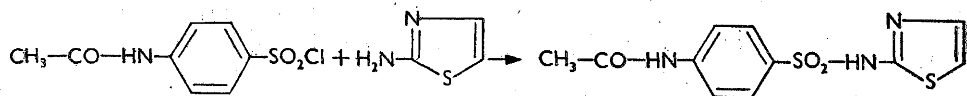


$C_9H_9N_3O_2S_2$

Biały lub żółtawobiały krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Rozpuszcza się w 2500 częściach wody i w około 160 częściach spirytusu 95°.

Rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach mineralnych i w wodorotlenkach alkalicznych. Temp. topn. 200 — 204°.

Otrzymuje się go działaniem α-aminotiazolu w roztworze pirydynowym na sulfochlorek p-acetyloaminobenzenowy:



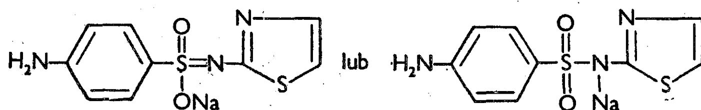
Powstały związek przeprowadza się w sulfatiazol przez odacetylowanie. Jest to lek na ogół mniej toksyczny, aniżeli sulfanilamid lub sulfapirydyna. Znacznie rzadziej powoduje występowanie nudności i wymiotów. W ustroju ulega szybciej resorpcji i szybciej też jest wydalany niż sulfapirydyna. Stosuje się go w leczeniu zakażeń gronkowcami, poza tym w tych samych przypadkach co sulfapirydynę z tą tylko różnicą, że jest on mniej toksyczny. Jednakże osiągnięcie odpowiedniego stężenia we krwi jest tutaj trudniejsze ze względu na jego szybsze wydalanie z ustroju. Dla zwiększenia tolerancji proponuje się kombinowane podawanie sulfatiazolu z amidem kwasu nikotynowego (witaminą PP).

Sulfatiazol podaje się w dawce 4 do 5 g dziennie, w przypadkach ciężkich i nagłych — do 8—10 g dziennie. Następnie dawki powinno się zmniejszyć. Leczenie trwa 5—8 dni.

Sulfatiazol w lecznictwie używany jest również w postaci soli sodowej:

SULFATIAZOL ROZPUSZCZALNY — *SULFATHIAZOLUM SOLUBILE*

Sól sodowa 2-(p-aminobenzenosulfonamido)-tiazolu. (FP III).

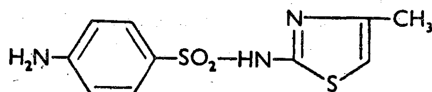


$C_9H_8N_3O_2S_2Na$

Biały lub żółtawobiały, mikrokrystaliczny proszek bez zapachu, prawie bez smaku. Rozpuszcza się w 2,5 części wody i w 15 częściach spirytusu 95°.

SULFAZOL

Ultraseptyl. Streptosol. 2-Tiazol. 2-(p-Aminobenzenosulfonamido)-4-metylotiazol. 2-Sulfonamido-4-metylotiazol.

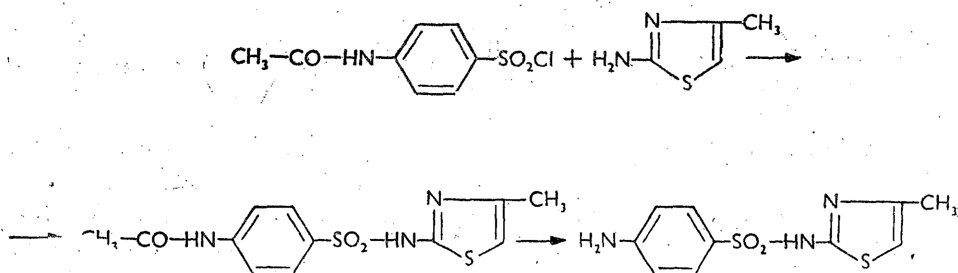


$C_{10}H_{11}N_3O_2S_2$

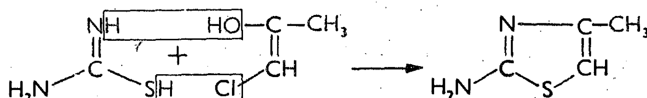
Biały lub lekkożółtawy krystaliczny proszek bez zapachu. Trudno rozpuszcza się w wodzie (0,05%). Nie rozpuszcza się w eterze, trudno w spi-

rytusie. Dobrze rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach mineralnych, w zasadach i węglanach alkalicznych. Temp. topn. 235 — 240°.

Otrzymuje się go przez kondensację 2-amino-4-metylotiazolu z p-acetyloaminobenzenochlorosulfonem:



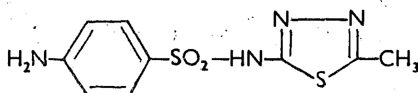
Potrzebny do reakcji aminometylotiazol otrzymuje się działaniem chloroacetonu na tiomocznik:



Podaje się go w leczeniu zapalenia opon mózgowych i zapalenia płuc. Nie ma on jednak większych zalet od sulfatiazolu, od którego jest bardziej trujący.

SULFAMETIZOL — *SULFAMETHIZOLE*

Thiosulfil. N'-(5-metylo-1,3,4-tiodiazolilo-2)-sulfanilamid. 2-Sulfanilamido-5-metylo-1,3,4-tiodiazol.



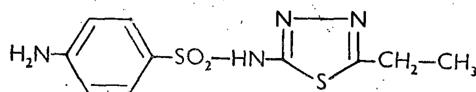
$C_9H_{10}N_4O_2S_2$

Związek ten ma szerokie zastosowanie w leczeniu zakażeń dróg moczowych ze względu na swą dużą rozpuszczalność i brak krystalurii. Może być podawany pacjentom uczulonym na inne sulfonamidy.

Podaje się go doustnie w dawce 0,5 g 5 do 6 razy dziennie.

SULFAETIDOL — *SULFAETHIDOLE*

Sul-Spansion. Sul-Spantab. N'-(5-etylo-1,3,4-tiodiazolilo-2)-sulfanilamid. 2-Sulfanilamido-5-etylo-1,3,4-tiodiazol.



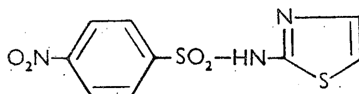
$C_{10}H_{12}N_4O_2S_2$

Sulfaetidol, tak samo jak sulfametidol, stosowany jest w zakażeniach dróg moczowych. Jego działanie trwa nieco dłużej od pochodnej metylowej. W ustroju nie ulega acetylowaniu, nie wywołuje więc krystalurii i hematurii. Z ustroju wydalany jest w 95% z moczem w postaci niezmienionej.

Podaje się go doustnie w dawce 1,3 g w ciągu 12 godzin.

PARA-NITRO-SULFATIAZOL

Nisulfazole. 2-(p-nitrofenylosulfonamido)-tiazol.



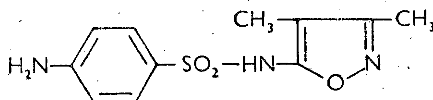

$C_9H_7N_3O_4S_2$

Żółty proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, słabo w alkoholu.

Stosowany jest tak jak wszystkie inne sulfonamidy. Podaje się go między innymi doodbytniczo w postaci 10% zawiesiny w wodzie.

SULFISOXAZOLE

Gantrisin. Sulfafurazolum. 3,4-Dwumetylo-5-sulfanilamidoizoksazol.



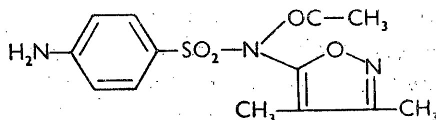

$C_{11}H_{13}N_3O_3S$

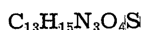
Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słabo gorzkim. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu. Rozkłada się na świetle. Roztwory w wodorotlenku sodowym przybierają zielone zabarwienie i wytrącają zielonawoniebieski osad.

Podaje się go w przypadku zakażeń Gram-dodatnimi paciorkowcami i gronkowcami. Dawka początkowa 2 do 4 g dziennie.

ACETYL SULFISOXAZOLE

Gantrisin acetyl. Lipo-gantrisin-acetyl. N'-(acetylo)-3,4-dwumetylo-5-izoksazolilo-sulfanilamid.



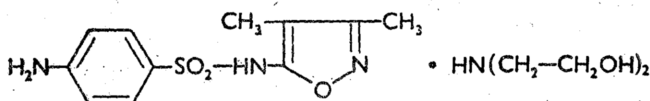

$C_{13}H_{15}N_3O_4S$

Biały krystaliczny proszek, o słabym charakterystycznym zapachu. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu.

Związek ten ma to same działanie co i substancja wyjściowa izosulf-oksazol. Pochodna acetylowa jest bez smaku, dlatego nadaje się do zastosowania doustnego, zwłaszcza w postaci płynnych preparatów. Pochodna acetylowa ulega w przewodzie pokarmowym rozpadowi i zostaje resorbowana jak sulfizoksazol. Toksyczność pochodnej acetylowej jest taka sama prawie co i sulfizoksazolu. Podaje się go *per os* w dawce 0,5 g na 9 kg ciała, jako dawka początkowa, po czym co 4 godziny połowę tej dawki. Przy ciężkich infekcjach dawka może być podwojona.

SULFIZOKSAZOLODWUETANOLOAMINA

Gantrisin Diethanoloamine. Sól 2,2'-iminodwuetanolowa N'-3,4-dwumetylo-5-izoksazolilosulfanilamidu.



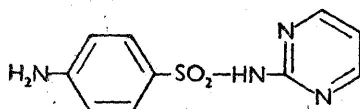

$C_{11}H_{13}N_3O_3S \cdot HN(CH_2CH_2OH)_2$

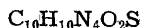
Otrzymuje się ją przez dodanie dwuetanoloaminy do roztworu sulfizoksazolu do pH około 7,5.

Sól dwuetanoloaminowa jest znacznie łatwiej rozpuszczalna i dlatego jest używana do zastrzyków dożylnych, domięśniowych lub podskórnvch wtedy, kiedy przez podanie doustne nie można osiągnąć odpowiedniego stężenia we krwi. Może być również zakraplana do oka. Wykazuje działanie substancji macierzystej.

SULFADIAZYNA — *SULFADIAZIN*

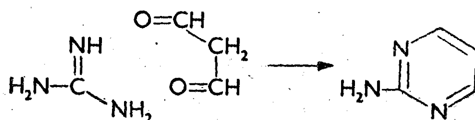
Debenal. Pyrimal. Pyrimidal. Sulfapyrimidin. Sulfazinum. Sulfanilamido-2-pirymidyna. p-Aminobenzenosulfonamido-2-pirymidyna.



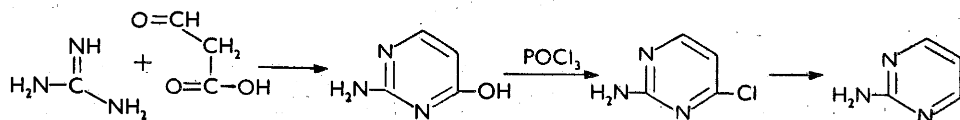

$C_{10}H_{10}N_4O_2S$

Biały lub lekkożółtawy krystaliczny proszek. W wodzie prawie nie rozpuszcza się (0,01%), rozpuszcza się w acetonie, w roztworach kwasów mineralnych i w zasadach. Nasycony roztwór wodny jest prawie obojętny (pH około 7). Jest trwały na powietrzu, lecz lekko ciemnieje wystawiony na światło. Temp. topn. 252 — 256° (rozkład).

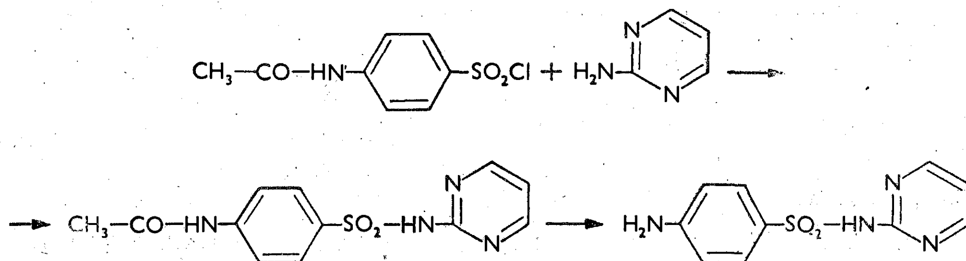
Aminopirydynę, potrzebną do syntezy sulfadiazyny, otrzymuje się przez kondensację guanidyny z aldehydem malonowym:



Przy kondensacji guanidyny z ketokwasami powstaje najpierw aminooksypirymidyna, która gotowana z tlenochlorkiem fosforu przechodzi w aminochloropirymidynę, a ta redukowana daje odpowiednią aminopirymidynę:



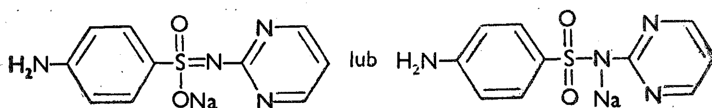
Aminopirymidynę kondensuje się następnie z p-acetyloaminosulfochlorkiem, a otrzymana pochodna po zmydleniu stanowi sulfadiazynę:



Sulfadiazyna działa słabiej od sulfatiazolu. Jej działanie trwa jednak dłużej, a więc jest to lek korzystniejszy. W stosunku do sulfanilamidu działa 36 razy silniej. Podaje się ją w dawkach 0,05 g na kg wagi ciała.

Lek ten stosuje się również w postaci soli sodowej:

SULFADIAZYNA ROZPUSZCZALNA — *SULFADIAZINUM SOLUBILE*



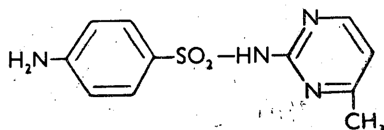


$C_{10}H_9N_4O_2SNa$

Biały proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie. Jego roztwory wodne są alkaliczne (pH około 8,3). Wodne roztwory mogą absorbować dwutlenek węgla, wówczas wytrąca się wolna sulfadiazyna. Sól ta nie jest higroskopijna, lecz nietrwała na świetle.

SULFAMERAZYNA — *SULFAMERAZIN*

Sumedin. Metylosulfadiazyna. Sulfametylopirymidyna. p-Aminobenzeno--2-sulfonamido-4-metylopirymidyna.





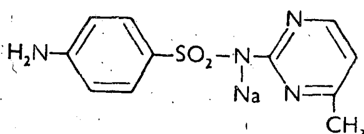
$C_{11}H_{12}N_4O_2S$

Biały lub żółtawy, krystaliczny proszek prawie bez zapachu, o smaku lekko gorzkim. W wodzie rozpuszcza się słabo (około 0,016%), tak samo w alkoholu. Łatwo rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach mineralnych i wodorotlenkach alkalicznych. Wysycony roztwór wodny jest prawie obojętny (pH około 7). Jest trwały na powietrzu, lecz na świetle lekko ciemnieje. Temp. topn. 234—238°.

Lek o działaniu podobnym do sulfapirymidyny. Stosowany jest profilaktycznie. Działa 20-krotnie silniej od sulfanilamidu.

Związek ten używany jest również w lecznictwie w postaci soli sodowej:

SÓL SODOWA SULFAMERAZYNY — *SULFAMERAZINUM NATRICUM*

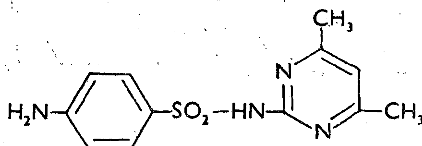


$C_{11}H_{11}N_4O_2SNa$

Biały lub lekkożółtawy krystaliczny proszek, lekko ciemniejący na świetle. Może być częściowo uwodniony. Nie ma zapachu, smak ma słabo gorzki. Na powietrzu absorbuje dwutlenek węgla i wytrąca wolną sulfamerazynę. Rozpuszcza się w 3 częściach wody, słabo w alkoholu, nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Roztwory wodne są alkaliczne.

SULFAMETAZYNA — *SULFAMETHAZINUM*

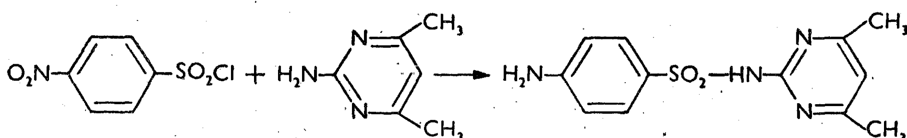
Diazil. Diazol. *Sulfadimezinum.* Sulphadimidine. 2-(p-Aminobenzenosulfonamido)-4,6-dwumetylopirymidyna. (FP III).



$C_{12}H_{14}N_4O_2S$

Biały lub lekkożółtawy krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. Trudno rozpuszcza się w wodzie, spirytusie 95°, chloroformie i eterze. Rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach mineralnych i w alkaliach. Temp. topn. 196—199°.

Otrzymuje się ją działaniem 2-amino-4,6-dwumetylopirymidyny na p-nitrobenzenosulfochlorek, a następnie przez redukcję:



Sulfametazyna rozpuszczona w wodzie po dodaniu kroplami 1n roztworu ługu sodowego (nie należy rozpuszczać całkowicie), po przesączeniu i dodaniu roztworu siarczanu miedziowego daje jasny, oliwkowozielony osad, szybko zmieniający się w pomarańczowy i wreszcie brunatny.

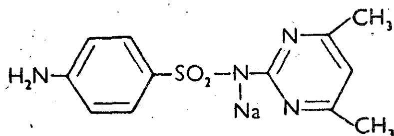
Sulfametazyna ma typowe dla sulfonamidów działanie. Wiąże się jednak silniej z proteinami plazmy i wskutek tego jest wolniej wydalana aniżeli większość leków tej serii. Stosuje się ją w zapaleniach opon mózgowych. Jest ona dobrym lekiem w zakażeniach pneumokokami, paciorkowcami i pałeczkami okrężnicy.

Podaje się ją doustnie w dawce 4 g początkowo, następnie po 1 do 1,5 g co 4—6 godzin, lub 2 g co 6 godzin. Podaje się doustnie.

Do stosowanych drogą dożylną lub domięśniową służą:

SULFAMETAZYNA ROZPUSZCZALNA — *SULFAMETHAZINUM SOLUBILE*

Sól sodowa 2-(p-aminobenzenosulfonamido)-4,6-dwumetylopirymidyny. (FP III).



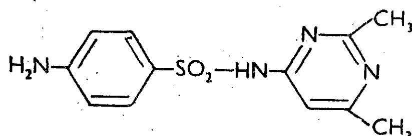
$C_{12}H_{13}N_4O_2SNa$

Biały lub lekkżółtawy krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkawym smaku. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie. Wiąże dwutlenek węgla z powietrza i uwalnia sulfametazynę.

Działa 13 razy silniej od sulfanilamidu.

SULFIZOMIDYNA — *SULFISOMIDINE*

Aristamid. Elkosin. Mefenal. Sulfadimetin. N'-(2,6-Dwumetylo-4-pirymidynylo)--sulfanilamid.



$C_{12}H_{14}N_4O_2S$

Jest to najlepiej rozpuszczalny preparat z pochodnych sulfonamidów pirymidynowych. W ustroju nie ulega acetylowaniu. Wprowadzony doustnie ulega wydaleniu przez nerki w postaci niezmienionej w ilości około 90%. Sulfizomidyna rozpuszcza się w kwasie moczowym i dlatego nie daje objawów toksycznych.

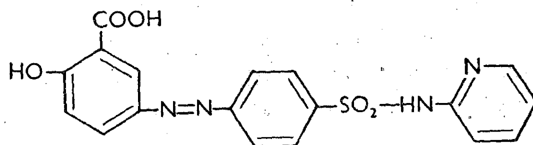
Podaje się go doustnie w dawce początkowo 100 mg/kg.

4. SULFONAMIDY PODSTAWIONE W GRUPACH AMINOWEJ I SULFONAMIDOWEJ

Do tej grupy leków należy:

SALICYLOAZOSULFAPIRYDYNA

Azulfidine. Salazopiryna. Kwas 5-[p-(2-pirydylosulfanilo)-fenyloazo]-salicylowy.



$C_{18}H_{14}N_4O_5S$

Brązowożółty proszek bez zapachu. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, słabo rozpuszcza się w alkoholu.

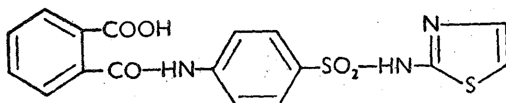
Lek ten ma specyficzne powinowactwo do tkanki łącznej. Stosowany jest przy chronicznym owrzodzeniu okrężnicy. W ustroju związek ten rozpada się do kwasu aminosalicylowego i sulfapirydyny. Podaje się go jedynie drogą doustną. Przeciętna dawka wynosi 1 g 4 do 6 razy dziennie.

5. SULFONAMIDY NIEROZPUSZCZALNE

Sulfonamidy nierozpuszczalne nie ulegają resorpcji z przewodu pokarmowego. Ich działanie zaznacza się więc tylko na florze przewodu pokarmowego. Z tego względu mają zastosowanie w zaburzeniach żołądkowo-jelitowych. Możliwie duże ograniczenie rozpuszczalności osiągnięto przez wprowadzenie do cząsteczki sulfonamidu grupy ftalinowej. Należą tu:

FTALILOSULFATIAZOL

Sulfathalidine. Phthalazolum. Talisulfazol. Taleudron. Ftalilonorsulfazol.



$C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$

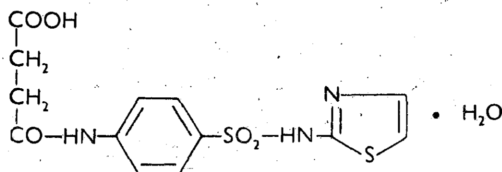
Biały, lekkożółtawy, krystaliczny proszek. Nie rozpuszcza się w wodzie, słabo rozpuszcza się w spirytusie. Rozpuszcza się w ługach i węglanach alkalicznych. Po wystawieniu na światło powoli ciemnieje.

Pochodna ta trudno resorbuje się z jelita. Stosuje się ją w zakażeniach jelitowych lub jako lek zapobiegawczy przeciwko czerwonce. Pod względem siły działania przewyższa sulfasukcydynę i sulfaguanidynę. Ftalilosulfatiazol podaje się doustnie w dawce 50 do 100 mg/kg w równych po-

dzielonych dawkach co 4 do 6 godzin. Średnia dawka dzienna dla dorosłych nie powinna przekroczyć 8 g.

SUKCYNYLOSULFATIAZOL

Colistatin. Sulfasuxidine. Bursztynian sulfatiazolu. Kwas p-(2-tiazolilosulfanilo)-bursztynowy.



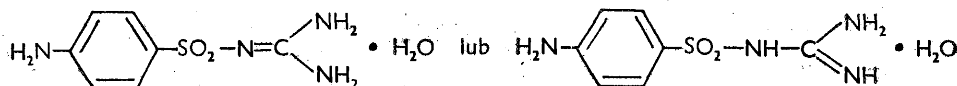

$C_{13}H_{13}N_3O_5S_2 \cdot H_2O$

Biały lub żółtawobiały krystaliczny proszek bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie (około 0,02%), alkoholu i acetonie, rozpuszcza się w roztworach alkaliów. Nasycony roztwór wodny jest słabo kwaśny. Jest trwały na powietrzu, lecz ciemnieje powoli po wystawieniu na światło.

Lek ten z jelit prawie nie ulega resorpcji. Stosowany jest w zakażeniach jelitowych, zwłaszcza w przewlekłej czerwonce. Podaje się go w dawce 6 g, następne dawki wynoszą 2—3 g co 3—4 godziny.

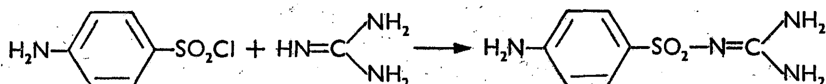
SULFAGUANIDYNA — *SULFAGUANIDINUM*

Sulginum. Sulfanililoguanidyna. p-Aminobenzenosulfonamidoguanidyna. (FP III).




$C_7H_{10}N_4O_2S \cdot H_2O$

Biały lub lekkożółtawy krystaliczny proszek prawie bez zapachu i smaku. Rozpuszcza się w około 1000 częściach wody, w 10 częściach wody wrzącej. Trudno rozpuszcza się w spirytusie 95° i acetonie, łatwo w rozcieńczonych kwasach. W odróżnieniu od innych sulfonamidów sulfaguanidyna nie rozpuszcza się w ługach. Temp. topn. 190—193°. Otrzymuje się ją działaniem p-aminobenzenochlorosulfonu na guanidynę:



Jest środkiem stosowanym w leczeniu cholery. Trudno resorbuje się z jelit. Działa na pałeczki czerwonki i z tego powodu jest stosowany w leczeniu biegunek bakteryjnych. Podaje się go w dawce 6 g początkowo, a następnie po 3 g co 3—4 godziny.

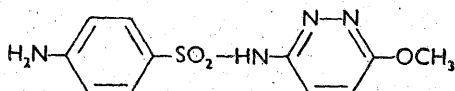
6. SULFONAMIDY O PRZEDŁUŻONYM DZIAŁANIU

Zasada przedłużonego działania sulfonamidów polega tutaj nie na dodawaniu związków zwalniających wydalanie leków, lecz zależy od budowy samej cząsteczki sulfonamidu. Działanie bakteriostatyczne tych leków związane jest z obecnością w ich cząsteczce amidu kwasu p-sulfanilowego. Przedłużenie działania spowodowane jest prawdopodobnie obecnością drugiej części związku. Podanie jednorazowej dawki takiego sulfonamidu powoduje we krwi i w tkankach stężenia terapeutycznego, utrzymujące się w ciągu wielu dni. Terapia uderzeniowa sulfonamidami, wymagająca dużych jednorazowych dawek, zostaje uproszczona przez zastosowanie małych dawek sulfonamidów o przedłużonym działaniu.

Do tej grupy leków należą:

SULFAMETOKSYPIRYDAZYNA

Kynex. Lederkyn. 3-Sulfanilamido-6-metoksypirydazyna.



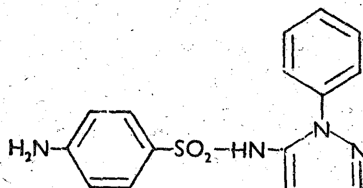
$C_{11}H_{12}N_4O_3S$

Wprowadzenie 2 g preparatu powoduje wystąpienie po upływie 2 godzin stężenia we krwi, sięgającego 20 mg%. Po upływie dalszych 4 godzin stężenie to obniża się do wartości 5 mg%. Z tego względu dawka wynosi od 1 do 2 g początkowo, a następnie 0,5 do 1 g dziennie (dawka podtrzymująca).

To stosunkowo niskie dawkowanie przyczynia się do tego, że lek ten jest dobrze znoszony, a flora jelitowa nie zmienia się.

ORISUL

3-(p-Aminobenzenosulfonamido)-2-fenylopirazol.

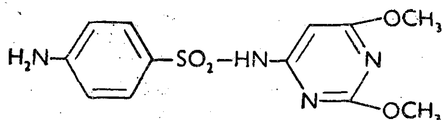


$C_{15}H_{14}N_4O_2S$

Lek ten podawany jest doustnie w dawce początkowej 2 g (1 g rano i 1 g wieczorem). Po upływie 1 do 3 dni dawkę początkową obniża się do 1 g dziennie.

MADRIBON

6-Sulfanilamido-2,4-dwumetoksy-1,3-diazyna.



$C_{12}H_{14}N_4O_4S$

Trudniej wydalany jest przez nerki. W ustroju przekształca się powoli w związek dobrze rozpuszczalny o słabym stopniu acetylowania i dlatego zachowane zostają dogodne warunki wydalania. Stosuje się go w leczeniu infekcji narządów oddechowych, dróg moczowych, ogólnych i miejscowych zakażeń oraz w profilaktyce zakażeń. Przeciwwskazania takie same jak przy wszystkich sulfonamidach. Podaje się go początkowo w dawce 1 g, a następnie — jako dawkę podtrzymującą 0,5 g co 24 godziny. W przypadkach ciężkich dawkowanie można podwoić.

C. ANTYBIOTYKI

Istotny postęp w dziedzinie syntezy leków datuje się od r. 1909, kiedy to Ehrlich przełamał panującą wówczas w lecznictwie zasadę: *primum non nocere* — w walce z chorobą ustrój sam sobie da radę, nie należy mu w tym przeszkadzać. Postęp ten polegał na tym, że z dotychczasowego leczenia objawowego, zmierzającego w zasadzie tylko do podtrzymania sił odpornościowych chorego ustroju i do usuwania objawów chorobowych, Ehrlich przechodzi do bezpośredniego atakowania przyczyn choroby — czynników chorobotwórczych. Tym samym do leków, działających na poszczególne narządy chorego, wprowadza się leki działające bezpośrednio na zarazki. Leki te to chemoterapeutyki, a kierunek badań — chemoterapia. Podstawy chemoterapii stworzył D. Ł. Romanowski w r. 1891 w pracy swej o parazytologii i terapii malarii.

Największy postęp w dziedzinie chemoterapii datuje się od chwili wprowadzenia antybiotyków. Antybiotyki są przeważnie produktami przemiany materii grzybów niższych, stąd leczenie to nazywa się czasami mikoterapią. Zasadniczo leczenie za pomocą grzybów nie jest nowością. Już w r. 1894 do leczenia pewnych dermatoz polecano wewnętrzne podawanie drożdży piwnych. Główny jednak rozwój tej terapii przypada na okres, kiedy to spostrzeżono, że produkty przemiany materii pewnych grzybów niższych wykazują wybitny wpływ na rozwój szeregu drobnoustrojów. Zjawisko to po raz pierwszy zaobserwował Liebig w r. 1871, stwierdzając, że między produktami przemiany materii drożdży występują ciała sprzyjające podziałowi komórki; są to konieczne do rozwoju komórek czynniki wzrostowe, którym Wildiers w r. 1901 nadał nazwę biotyki.

Przedstawicielami biotyków są np.: biotyna, czyli witamina H, kwas p-aminobenzoesowy, czyli witamina H_1, kwas pantotenowy i inne.

W późniejszych latach wśród produktów przemiany materii grzybów niższych wykryto substancje o przeciwnym działaniu, wstrzymującym rozwój mikroorganizmów — działaniu bakteriostatycznym. Substancje te znane są dzisiaj jako antybiotyki (S. Waksman). Antybiotyki są to wytworzone przez mikroorganizmy substancje, które mają zdolność hamowania wzrostu lub zabijania bakterii i innych mikroorganizmów. Działanie antybiotyków jest selektywne, to znaczy wpływają one na pewne drobnoustroje, nie naruszając innych. Każdy antybiotyk charakteryzuje się pewnym zakresem działania przeciw mikroorganizmom, swym antymikrobiologicznym spektrum. Na skutek tego szereg antybiotyków ma działanie chemoterapeutyczne.

Zakres działania antybiotyków jest bardzo duży, jest on znacznie szerszy aniżeli u sulfonamidów. Znalazły one bardzo szerokie zastosowanie. To szerokie, często bezkrytyczne stosowanie tych leków może być związane z pewnym niebezpieczeństwem. Antybiotyki bowiem obok wybitnych właściwości leczniczych mogą mieć również działanie ujemne na ustrój chorego — na makroorganizm. Stosowanie ich może wywołać u chorego.

1) uboczne działanie farmakologiczne,
2) działanie toksyczne,
3) powstawanie zjawisk alergicznych,
4) niedobór witamin — deficyt witaminowy,
5) sprzyjają powstawaniu superinfekcji:
   a) bakteriami,
   b) grzybami.

1) Uboczne działanie farmakodynamiczne w przypadku antybiotyków występuje dopiero po wprowadzeniu większych dawek, przekraczających znacznie dawki potrzebne do uzyskania efektu antybiotycznego. Występujące w takich przypadkach objawy, jak nudności, bóle głowy itp. nie są szkodliwe, ponieważ są one przemijające i na ogół ustępują po przerwaniu podawania danego antybiotyku.

2) Działanie toksyczne różni się od farmakologicznego tym, że ma ono charakter nieodwracalny i może być związane ze zmianami anatomicznymi. Działanie toksyczne ogranicza zastosowanie antybiotyków w lecznictwie.

Zastosowanie w lecznictwie znalazły antybiotyki o stosunkowo małej toksyczności. Penicylina np. może być podawana w dawce 10 do 20 milionów jednostek, nie wywołując praktycznie objawów toksycznych. Jednakże przy zastosowaniu do kanału kręgowego mogą wystąpić poważne objawy toksyczne, powodujące nawet zejście śmiertelne. Z tych względów dolędźwiowo nie powinno się wprowadzać dawek większych niż 10 do 20 tysięcy jednostek.

Najcięższe uszkodzenia wywołuje streptomycyna. Działa ona na ucho wewnętrznę, może spowodować zaburzenia słuchu i równowagi, a nawet sprowadzić głuchotę. To działanie toksyczne zależy w dużym stopniu od dawkowania i dziś przy zmniejszonej dawce (0,5 do 1 g dziennie domięśniowo) występuje ono rzadziej. Działania toksycznego streptomycyny unika się również przez kombinowanie jej z innymi chemoterapeutykami, jak np. z PAS-em, rimifonem, kontebenem.

3) Zjawiska alergiczne mogą powstawać jako następstwo współdziałania antybiotyku i makroorganizmu. Występują one stosunkowo często, obejmują około 8% leczonych antybiotykami i charakteryzują się najczęściej objawami skórnymi w postaci pokrzywki, zapaleń skóry, rzadziej występują objawy stawowe, gorączka, plamica lub objawy podobne do wstrząsu anafilaktycznego. Najcięższymi objawami są reakcje toksyczno-alergiczne szpiku kostnego w postaci agranulocytozy i anemii aplastycznej.

4) Deficyt witaminowy powstaje przy długotrwałym podawaniu antybiotyków, na skutek wyniszczenia flory bakteryjnej jelitowej, ponieważ przewód pokarmowy jest prawdopodobnie jedynym miejscem w ustroju człowieka, gdzie przy pomocy bakterii są syntetyzowane witaminy, przede wszystkim witaminy grupy B.

5a) Superinfekcja bakteriami. Normalnie stan flory bakteryjnej u człowieka zdrowego znajduje się w równowadze. Zachwianie tej równowagi przez zahamowanie rozwoju jednego rodzaju bakterii może spowodować nadmierny rozwój bakterii innego rodzaju ze skutkami klinicznymi. Tak np. przy stosowaniu penicyliny w ciągu dłuższego czasu, ze śluzówek znikają postacie Gram-dodatnie, a w śluzówce jamy ustnej zjawiają się bakterie Gram-ujemne — bakterie jelitowe. Na ogół zachwiana równowaga po przerwaniu podawania antybiotyków najczęściej wraca do normy. Jednakże zależnie od sił odpornościowych danego ustroju i od jakości zastosowanego antybiotyku może się rozwinąć tak zwana superinfekcja bakteryjna. Taki nadmierny rozwój jednego rodzaju mikroorganizmów może powstać nie tylko w przewodzie pokarmowym. Znane są przypadki powstawania superinfekcji w drogach moczowych, płucnych itp.

5b) Superinfekcja grzybami. Zjawisko podobne do superinfekcji bakteriami. W tym przypadku specjalnego rozwoju doznaje występujący w jamie ustnej i w przewodzie pokarmowym grzyb *Candida albicans (Monilia albicans).* Normalnie zakażenie tym grzybem nie jest niebezpieczne, jednak po stosowaniu antybiotyków grzyb może rozwinąć się nie tylko w przewodzie pokarmowym, lecz również w płucach i może stanowić bardzo poważne niebezpieczeństwo dla chorego, do wypadków śmiertelnych włącznie. W leczeniu *moniliasis* stosuje się jodek potasowy lub fiolet metylowy (fiolet gencjanowy). Obecnie wprowadza się estry kwasu p-hydroksybenzoesowego (paraben). Jednak leki te mają znaczenie tylko profilaktyczne, to znaczy działają, jeżeli są podawane równocześnie z antybiotykiem; do aureomycyny obecnie dodaje się metyloparabenu (na

250 mg antybiotyku 90 mg antyseptyku). Najlepszą jednak profilaktykę stanowi zmniejszenie dawkowania i niezbyt długotrwałe stosowanie antybiotyków.

Obecnie do zwalczania *moniliasis* stosuje się antybiotyki:

MYCOSTATIN

Fungicidin. Nystatin.

Jasnożółty, mikrokrystaliczny proszek. Rozpuszczalność jego w znacznym stopniu zależy od czystości preparatu. Jest on jednak prawie nierozpuszczalny w wodzie i w większości rozpuszczalników organicznych, chociaż rozpuszcza się w rozcieńczonym alkoholu. Jest nietrwały na świetle i powietrzu, rozkłada się przy ogrzewaniu, a w roztworze jest szybko inaktywowany przez kwasy i zasady.

Antybiotyk ten został wyodrębniony z hodowli *Streptomyces noursei*. Jego budowa chemiczna nie została jeszcze wyjaśniona.

Nie działa na bakterie, działa natomiast na grzyby, jest to antybiotyk fungistatyczny — grzybostatyczny i fungicydalny — grzybobójczy. Stosuje się go przy zwalczaniu *moniliasis*, wywołanej przez *Candida albicans*. Większość grzybów patogennych ulega działaniu tego antybiotyku, podanego w dawce 10 µg w 1 ml.

CANDICIDIN

Otrzymuje się go z hodowli *Streptomyces griseus*. Występuje w dwóch postaciach A i B. Obie są rozpuszczalne w wodzie lub dają zawiesiny w wodzie. Antybiotyk ten nie działa na bakterie, działa na grzyby, zwłaszcza *Candida sp.* Rozwój tych grzybów hamuje już w stężeniach 0,5 do 1 µg w 1 ml.

AMPHOTERECIN B

Otrzymywany jest z hodowli *Streptomyces sp.* Jest to żółty krystaliczny proszek nierozpuszczalny w wodzie. Słabo resorbuje się z przewodu pokarmowego. Należy go podawać pozajelitowo — dożylnie, jednak toksyczność tego środka ogranicza stosowanie go tą drogą. Podaje się go w przypadku *moniliasis*.

Do antybiotyków grzybobójczych należy również:

GRISEOFULVIN

Grisovin

Antybiotyk otrzymywany z *Penicillium griseofulvum*. Jest to bezbarwna substancja trudno rozpuszczalna w wodzie. Ma zastosowanie przeciwko grzybom skórnym, w grzybicy strzygącej ciała, paznokci, głowy, w liszaju strzygącym.

Podaje się go doustnie w dawce 15 do 25 mg/kg dziennie.

Do niepożądanych skutków bezkrytycznego stosowania antybiotyków należy wytwarzanie się postaci drobnoustrojów opornych na działanie danego antybiotyku. Zagraża to leczeniu antybiotykami. Ciekawy przykład stanowi gronkowiec *Staphylococcus pyogenes*. Przed 10 laty mikroorganizmy te były bardzo wrażliwe na działanie penicyliny. Po 5 — 6 latach wytworzyły się postacie nie reagujące wcale na penicylinę. Obecnie oblicza się, że 2/3 szczepów pobranych od pacjentów szpitalnych może być całkowicie oporne na działanie tego antybiotyku. Wynaleziono następnie aureomycynę — doskonały środek przeciwko gronkowcom, a potem terramycynę. Po upływie zaledwie kilku lat od pojawienia się tych leków mniej więcej połowa gronkowców stała się oporna na ich działanie.

Zwalczanie powstawania zjawiska oporności odbywa się dziś przede wszystkim przez krótkotrwałe, lecz skuteczne leczenie, albo przez kombinowanie antybiotyków z innymi chemoterapeutykami.

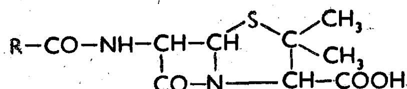
Antybiotyki najczęściej stosowane można podzielić na kilka grup:

1. grupa penicyliny
2. grupa streptomycyny — omówiona przy lekach przeciwgruźliczych
3. grupa tetracykliny
4. inne.

1. GRUPA PENICYLINY

Pierwszym i niewątpliwie dziś jeszcze najważniejszym antybiotykiem, jest substancja bakteriostatyczna, występująca w produktach przemiany materii pleśniaka *Penicillium notatum*. Jest to:

PENICYLINA — *PENICILLINUM*



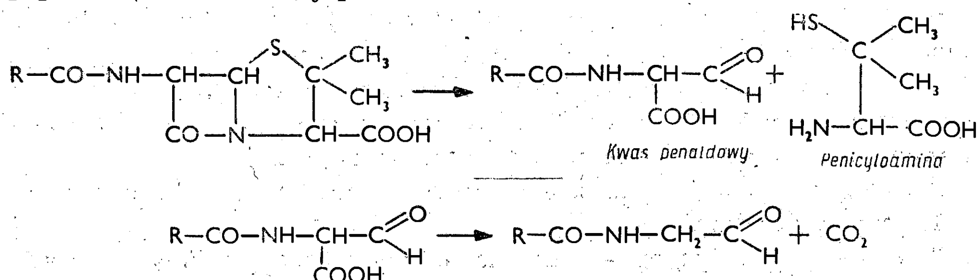
Odkrycia penicyliny dokonał Fleming w r. 1929. Podczas badań prowadzonych w szpitalu w Londynie nad kulturami gronkowców dostrzegł on, że jedna z kultur została opanowana przez pleśń *Penicillium notatum*, dookoła której zniknęły kolonie gronkowców. Po przeszczepieniu pleśni do bulionów stwierdził po 7 dniach, że nabrał on właściwości bakteriostatycznych i ciało działające nazwał penicyliną. Dziś nazwa ta oznacza czysty związek wyodrębniony z bulionu i mający właściwości bakteriostatyczne.

W dalszych badaniach Fleming wykazał, że bulion penicylinowy jest praktycznie pozbawiony toksyczności i *in vitro* oraz podany dożylnie lub domięśniowo nie uszkadza leukocytów. Spostrzeżenia Fleminga zostały

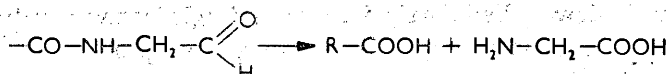
jednak zapomniane. Dopiero w r. 1941 na podstawie prac Abrahama, Floreya, Chaina i współpracowników penicylina została wprowadzona do lecznictwa.

Budowa chemiczna penicyliny została wyjaśniona po uprzednim wykryciu obecności w jej cząsteczce atomu siarki oraz stwierdzeniu, że otrzymany produkt jest mieszaniną kilku penicylin.

Przyjęty wzór strukturalny penicyliny został ustalony na podstawie następujących reakcji: pod działaniem gorącego rozcieńczonego kwasu solnego penicyliny rozszczepiają się na penicylaminę i aldehydy penicylowe poprzez nietrwałe kwasy penaldowe:



Penicylamina została otrzymana syntetycznie i zidentyfikowana jako d-β,β-dwumetylocysteina. Budowę aldehydów penicylowych wyjaśniono na podstawie reakcji utleniania i hydrolizy. W tych warunkach penicyloaldehydy dają kwasy karboksylowe i glikokol.



Penicyliny są kwasami jednozasadowymi, zawierającymi w swej cząsteczce dwa pierścienie heterocykliczne: pięcioczłonowy — tiazolidynowy oraz czteroczłonowy — β-laktamowy.

We wzorze penicylin występuje rodnik R, który jest zmienny, zależnie od rodzaju penicyliny. Oznacza się je literami F, G, X i K lub cyframi rzymskimi I, II, III i IV.

D l a p o s z c z e g ó l n y c h p e n i c y l i n r o d n i k R j e s t n a s t ę p u j ą c y:

Penicylina	*Rodnik R*
F lub I	*pentenylowy* $-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_3$
G lub II	*benzylowy* $-CH_2-C_6H_5$
X lub III	*p-hydroksybenzylowy* $-CH_2-C_6H_4-OH$
K lub IV	*n-heptylowy* $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$

Penicylinę otrzymuje się z hodowli pleśniaków *Penicillium notatum* Westling lub *Penicillium chrysogeneum* Thom należących do rodziny *Aspergillaceae.* Początkowo hodowlę prowadzono metodą hodowli na powierzchni, później wprowadzono metodę hodowli głębinowej, która pozwala bardzo znacznie zwiększyć produkcję. Wyodrębnienie penicylin z otrzymanych płynów z hodowli pleśni stanowi proces delikatny. Ekstrakcja najłatwiej odbywa się przy pH 2, przy którym jednak penicylina ulega szybkiemu rozkładowi. Wydajność penicyliny w tych procesach wynosi około 1 g ze 100 litrów płynów z kultur.

Dla oznaczenia wartości penicyliny stosuje się metody biologicznego miareczkowania:

1. Metoda rozcieńczeń Fleminga (metoda oksfordzka). W metodzie tej poszukuje się najmniejszej ilości penicyliny, jaka przeszkadza rozwojowi drobnoustrojów w bulionie. Za jednostkę Oxford względnie jednostkę Floreya (j. o.) przyjmuje się tę najmniejszą ilość penicyliny, która rozcieńczona w 50 ml bulionu wstrzymuje rozwój gronkowca Oxford. Wykonanie pomiarów tą metodą wymaga 24 godzin.

2. Metoda Heatleya. Wykonanie odbywa się na płytce Petriego z odpowiednią pożywką, na której wysiano kultury *Streptococcus aureus* (Oxford). Na powierzchni agaru umieszcza się cylinderki o ściśle oznaczonych wymiarach, do których wprowadza się badany roztwór penicyliny. Po 12 godzinach mierzy się wielkość strefy zahamowania rozwoju *Streptococcus aureus.*

Za jednostkę Heatleya przyjmuje się taką najmniejszą ilość penicyliny, która w roztworze 1 ml wody destylowanej, wprowadzona do rurki wzorcowej, powoduje strefę wstrzymania średnicy 24 mm.

Wykonanie oznaczeń tą metodą wymaga 12 do 15 godzin.

3. Metoda Wilsona. W metodzie tej wyzyskuje się właściwość penicyliny wstrzymywania rozwoju *Streptococcus haemolyticus.* Jako wskaźnika hemolizy używa się krwinek baranich.

Jako wzorzec międzynarodowy przyjęto krystaliczną sól sodową penicyliny, mającą aktywność 1667 j. o. na mg, czyli jednostką międzynarodową jest 1 : 1667 = 0,6 μg krystalicznej soli sodowej penicyliny.

Wolna penicylina rozpuszcza się w rozpuszczalnikach zawierających w swej cząsteczce atom tlenu. Do nich należą: alkohol, eter, aceton, octan etylowy, octan amylowy, dioksan. Poza tym rozpuszcza się ona w cykloheksanie. Słabo rozpuszcza się w chloroformie, benzenie, czterochlorku węgla.

Sole alkaliczne i alkaliczno-ziemne penicyliny są substancjami krystalicznymi, rozpuszczającymi się w wodzie. Roztwory wodne jednak szybko tracą swoją aktywność.

Penicylina nie działa bakteriobójczo, a więc nie jest antyseptykiem. Ma ona właściwości wstrzymywania rozwoju drobnoustrojów, działa więc

bakteriostatycznie. Ponieważ nie działa szkodliwie na leukocyty, ułatwia przeto zwalczanie osłabionych bakterii drogą fagocytozy.

Surowica krwi, ropa, peptony itp. substancje nie przeszkadzają w działaniu penicyliny, zmieniają natomiast działanie sulfonamidów. Penicylina działa bakteriostatycznie przede wszystkim na koki Gram-dodatnie: gronkowce, paciorkowce, pneumokoki oraz niektóre koki Gram-ujemne, jak: meningokoki, gonokoki. Nie działa na bakterie gruźlicy.

Penicylinę podaje się przede wszystkim w postaci zastrzyków domięśniowych lub dożylnych. Zastrzyki podskórne są niekiedy bolesne i rzadziej stosowane. Penicylinę można również podawać doustnie. Nie można jej jednak podawać *per rectum*, ponieważ bakterie kałowe wytwarzają penicylinazę — ferment rozkładający penicylinę.

W lecznictwie stosujemy następujące penicyliny:

PENICYLINA BEZPOSTACIOWA — *PENICILLINUM AMORPHICUM*

Sól wapniowa, potasowa lub sodowa penicyliny.

SÓL WAPNIOWA PENICYLINY — *PENICILLINUM CALCIUM*

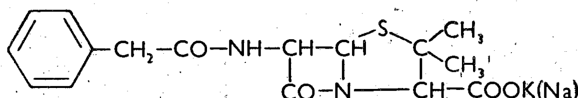
Bezpostaciowa sól przeznaczona do przyrządzania wszystkich form penicyliny z wyjątkiem zastrzyków.

SÓL SODOWA PENICYLINY — *PENICILLINUM NATRIUM PRO INJECTIONIBUS*

Bezpostaciowa penicylina przeznaczana do zastrzyków.

PENICYLINA KRYSTALICZNA — *PENICILLINUM CRYSTALLISATUM*

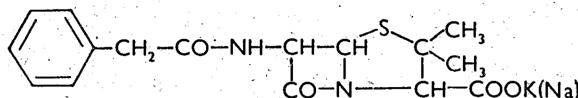
Penicillin G (FP III).



Według FP III jest to sól sodowa lub potasowa penicyliny, powinna zawierać co najmniej 85% penicyliny benzylowej (G). Teoretycznie sól sodowa penicyliny G ma moc 1667 j. o., sól potasowa — 1593 j. o.

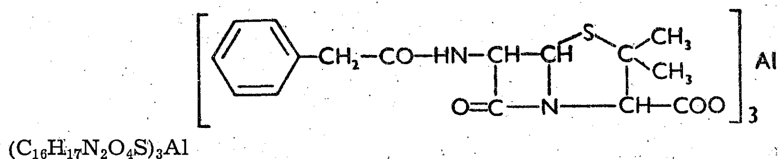
PENICYLINA BENZYLOWA — *PENICILLINUM G*

Penicylina G krystaliczna. *Benzylpenicillinum. Crystalline Penicillin G.* (FP III).



$C_{16}H_{17}N_2O_4SK(Na)$

Bezbarwne lub białe kryształy albo biały lub kremowy, krystaliczny proszek praktycznie bez zapachu, słabo higroskopijny. Roztwory wodne są prawoskrętne. Rozpuszcza się łatwo w wodzie. Zasady, kwasy i środki utleniające powodują rozkład penicyliny.



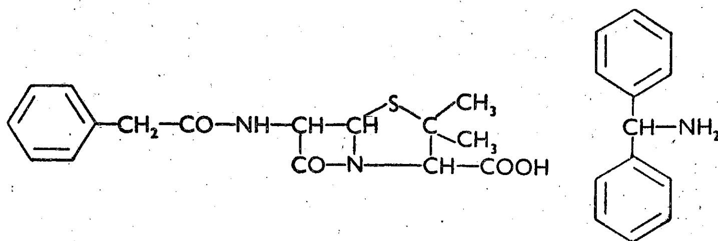
$(C_{16}H_{17}N_2O_4S)_3Al$

Jasnożółty proszek o charakterystycznym zapachu i smaku. Trudno rozpuszcza się w wodzie.

Doustne stosowanie penicyliny wymaga podawania około 5-krotnie większych dawek ze względu na to, że antybiotyk ten ulega rozkładowi w żołądku pod wpływem kwasu solnego, a resorpcja z przewodu pokarmowego nie jest regularna. Doustnie podaje się penicylinę razem z posiłkiem, a dla zmniejszenia szybkości rozkładu podaje się równocześnie *antacida,* np. cytrynian sodowy, wodorotlenek glinu. Zastosowanie *antacida* staje się zbędne przy wprowadzaniu soli glinowej penicyliny.

PENICYLINA BENZHYDRYLAMINOWA

Penidryl.




$C_{16}H_{17}N_2O_4S \cdot C_{13}H_{13}N$

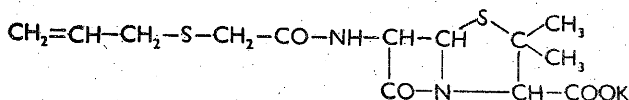
Sól krystaliczna, trwała, słabo rozpuszcza się w wodzie (0,6%).

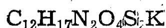
Jest to postać penicyliny do stosowania doustnego.

Hodowla *Penicillium,* prowadzona w środowisku zawierającym kwas allilomerkaptooctowy, daje produkt stosowany w lecznictwie jako:

PENICYLINA O

Allilomerkaptometylopenicylina. Sól potasowa penicyliny O. Cer-O-Cillin.



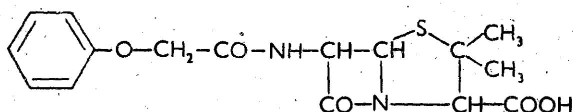

$C_{12}H_{17}N_2O_4S_2K$

Antybiotyk o aktywności równej penicylinie G, jest on jednak mniej toksyczny i rzadziej wywołuje reakcje alergiczne. Nadaje się dlatego do stosowania u osób wrażliwych na penicylinę G, chociaż istnieją osoby wrażliwe zarówno na penicylinę G, jak i na penicylinę O. Jest to produkt trwały, może być przechowywany co najmniej przez 3 lata bez koniecz-

ności trzymania go w niskiej temperaturze. Podawany jest *per os* lub podjęzykowo. Podaje się go również domięśniowo w tych samych dawkach co penicylinę G.

PENICYLINA V

Distaquaine V. V-Cillin. Oratren. Pen-Vee. Fenoksymetylopenicylina.



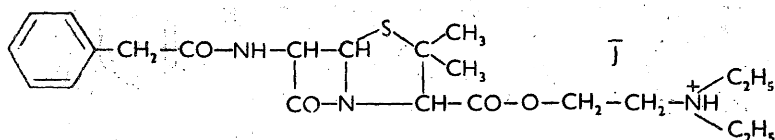
$C_{16}H_{18}N_2O_5S$

Ta postać penicyliny jest słabo rozpuszczalna w wodzie. Antybiotyk ten jest odporny na działanie kwasów. W roztworze kwaśnym o pH 2,5 po 2 godzinach w temperaturze około 25° traci 9,2% swej aktywności. Penicylina G w tych samych warunkach traci 69,7% swej aktywności. Na skutek trwałości w środowisku kwaśnym ta postać penicyliny może być podawana doustnie. Stosuje się ją tak samo jak penicylinę G.

Ciekawe wyniki otrzymano przez estryfikację penicyliny. Z estrów tych w lecznictwie stosujemy:

LEOCILLIN

Bronchocillin. Estopen. Penethacillin. Penethamate hydroiodide. Jodowodorek estru dwumetyloaminoetylowego benzylopenicyliny.



$C_{21}H_{31}N_3O_4S$

Związek ten po wprowadzeniu do ustroju gromadzi się głównie w płucach. Wydalany jest również przez ślinę i dlatego stosowany jest w leczeniu chorób płuc. Podaje się go domięśniowo lub doustnie, wtedy jest mało toksyczny. Podany dożylnie łatwo wywołuje zjawiska alergiczne i dlatego tą drogą nie może być podawany.

Penicylina jest wydalana z moczem i to w ilości 50 do 70% wprowadzonej dawki. Szybkość wydalania jest bardzo duża, tak że we krwi pozostaje ona tylko w ciągu krótkiego czasu. Z tego względu działanie lecznicze można osiągnąć albo przez częste podawanie dużych dawek, albo też na drodze zmniejszenia jej szybkości wydalania. Często podawanie dużych dawek związane jest z szeregiem trudności oraz jest kosztowne. Pozostaje więc droga zwolnienia szybkości wydalania z ustroju. Efekt taki można otrzymać przez zastosowanie preparatów o przedłużonym działaniu, tak zwanych DEPOT-PENICYLIN. Preparaty takie otrzymuje się przez łączenie penicyliny z substancjami zwalniającymi jej wydalanie. Po raz pierwszy takie mieszaniny otrzymano w r. 1944 (Romanowski

i Rittmann). Preparaty te stanowiły mieszaninę wosku i oleju arachidowego. W r. 1948 wprowadzono (Buchwalter) oleistą penicylinę prokainową z dodatkiem 2% jednostearynianu glinowego (PAM). Preparat ten wykazuje jednak działanie uboczne w postaci lokalnej nietolerancji, jego resorpcja jest niepewna i dlatego efekt terapeutyczny nie jest stały.

Preparaty opóźniające tego typu zwalniają wydalanie penicyliny i powodują przedłużenie czasu pozostawania jej we krwi, a więc i dłuższe działanie. Nie zawsze jednak na tej drodze można osiągnąć optymalne, tzn. możliwie wysokie stężenie antybiotyku we krwi. Stężenie takie można otrzymać, podając substancje, które są wydalane w moczu jeszcze szybciej niż penicylina. Do takich substancji należą: Perabrodil, kwas p-aminohipurowy (PAH).

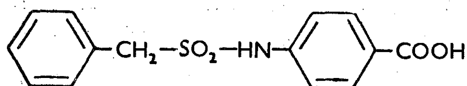
Praktycznego zastosowania związki te jednak nie znalazły, ponieważ należy je podać w bardzo dużych dawkach, wywołujących już objawy zatrucia.

W późniejszych badaniach stwierdzono, że w procesie wydalania penicyliny przez kanaliki bierze udział układ fermentów. Naruszenie tego układu przez wyłączenie jednego z członów powoduje hamowanie wydalania penicyliny. Do ciał hamujących ten proces należą:

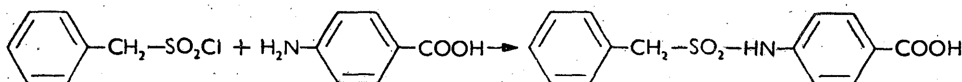
CARONAMID

4-Karboksyfenylometanosulfonanilid.

$C_{14}H_{13}NO_4S$



Związek ten otrzymuje się działaniem sulfochlorku benzylu na kwas p-aminobenzoesowy:



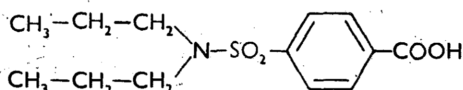
Karonamid nie znalazł większego zastosowania ze względu na jego właściwości toksyczne.

Dobre pod tym względem wyniki daje:

BENEMID

Probenecid. Kwas p-(dwupropylosulfaminylo)-benzoesowy.

$C_{13}H_{19}NO_4S$



Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Nie rozpuszcza się w wodzie i rozcieńczonych kwasach. Rozpuszcza się w alkoholu, acetonie, rozcień-

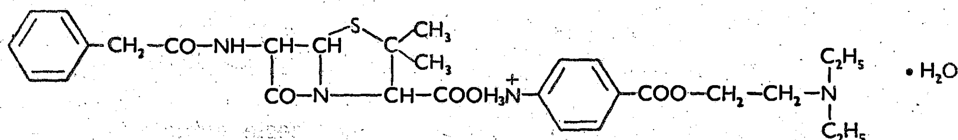
czonych alkaliach i w rozcieńczonym roztworze kwaśnego węglanu sodowego. Temp. topn. 198—200°.

Obok właściwości przedłużania czasu pozostawania oraz podnoszenia stężenia we krwi penicyliny, soli sodowej kwasu p-aminosalicylowego i innych leków, ma on również działanie przyśpieszające wydalanie kwasu moczowego i dlatego znalazł zastosowanie w leczeniu dny.

Obecnie w lecznictwie stosujemy szereg preparatów penicyliny o przedłużonym działaniu. Do preparatów tych należą:

PENICYLINA PROKAINOWA — *PENICILLINUM PROCAINICUM*

Penicylina nowokainowa. Sól prokainowa penicyliny benzylowej. Depo-Penicillin. Diurnal Penicillin. (FP III).





$C_{29}H_{38}N_4O_6S \cdot H_2O$

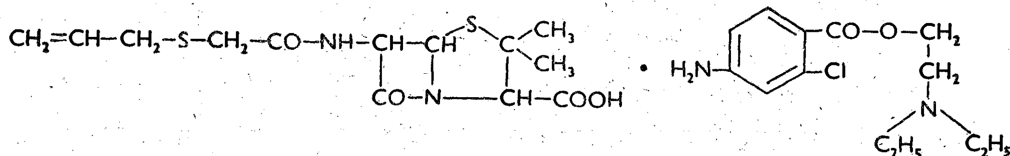
Białe lub lekkożółtawe drobne kryształy, albo biały bardzo drobny mikrokrystaliczny proszek bez zapachu lub prawie bez zapachu. Trudno rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Nie jest wrażliwa na działanie powietrza i światła. Kwasy, wodorotlenki alkaliczne i czynniki utleniające szybko obniżają lub inaktywują jej działanie.

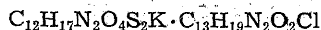
Penicylina prokainowa wprowadzona została w r. 1948 przez Sullivana i współpracowników. Sporządza się ją przez łączenie penicyliny i prokainy. 1 mg penicyliny prokainowej równoważy 1009 j.o. FP III wymaga 85% penicyliny prokainowej w preparacie, co odpowiada 858 j. o.

Penicylina prokainowa daje dostatecznie wysoki poziom leku we krwi. Nie zawsze jednak może ona być stosowana, ponieważ u ludzi wrażliwych może wywołać objawy alergii, które niekiedy są bardzo ciężkie, a nawet śmiertelne. Z tego względu podawanie penicyliny prokainowej może nastąpić dopiero po sprawdzeniu, czy dany osobnik jest wrażliwy na tę postać. Jeżeli w badaniach próbnych wystąpią objawy alergii, wówczas takiemu pacjentowi nie wolno podawać tego preparatu.

CHLOROPROKAINOWA PENICYLINA O

Depo-Cer-O-Cillin. Chloroprocain. Krystaliczna sól 2-chloroprokainowa penicyliny O.





$C_{12}H_{17}N_2O_4S_2K \cdot C_{13}H_{19}N_2O_2Cl$

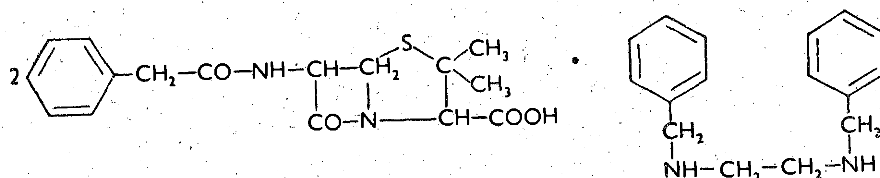
Biały krystaliczny proszek. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie. Jest trwały w temperaturze pokojowej w ciągu 3 lat.

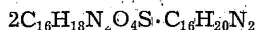
Lek ten ma to samo działanie antybiotyczne co inne sole penicyliny O i penicyliny G. Pacjenci, którzy są wrażliwi na sole penicyliny G, są również wrażliwy na penicylinę O, i dlatego takim pacjentom należy stosować inne antybiotyki.

Lek ten podawany jest w postaci zastrzyków domięśniowych, jako zawiesina wodna zawierająca 300.000 j. o. w 1 ml. Zawiesiny wodne tej penicyliny są trwałe w temperaturze pokojowej w ciągu 3 tygodni.

PENICYLINA BENZATYNOWA — *BENZATHINE PENICILLIN G*

Bicillin. Dibencil. Permapen. Penadur. Penidural. Tardocillin.

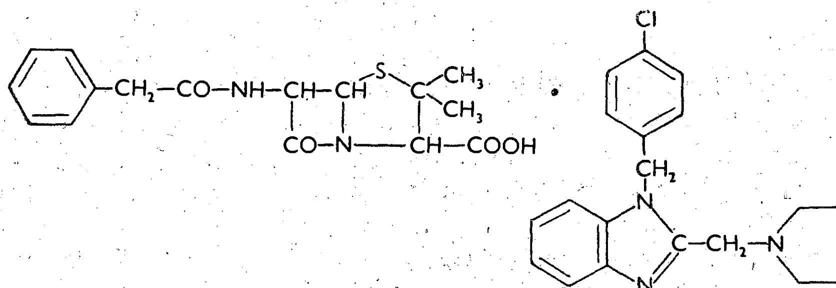


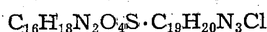

$2C_{16}H_{18}N_2O_4S \cdot C_{16}H_{20}N_2$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Nasycony roztwór wodny jest słabo kwaśny lub prawie obojętny (pH 5 do 7,5). Na świetle ulega rozkładowi. 1 mg tego preparatu zawiera 1211 j. o. Dawka 600 j. o. wprowadzona do krwi daje czynny poziom penicyliny, utrzymujący się w ciągu 14 dni. W zawiesinie wodnej w temperaturze pokojowej jest trwała do 2 lat.

Podaje się ją doustnie w postaci zawiesiny wodnej lub tabletek. Może być podana domięśniowo.

NEOPENYL

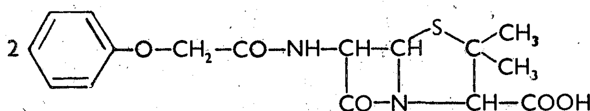


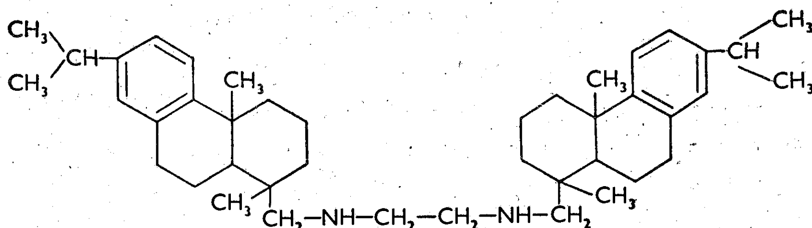

$C_{16}H_{18}N_2O_4S \cdot C_{19}H_{20}N_3Cl$

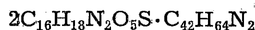
Sól typu penicyliny prokainowej. Tutaj penicylina związana jest z lekiem przeciwhistaminowym: 1-p-chlorobenzylo-2-pirolidylometylobenzimidazolem (Allercur). W tym zestawieniu unika się objawów ubocznych, występujących często przy penicylinie prokainowej.

PENICYLINA HYDRABAMINOWA

Hydrabamine Penicillin. Compocillin-V Hydrabamine. Hydrabamine Phenoxy--methyl-penicillin.







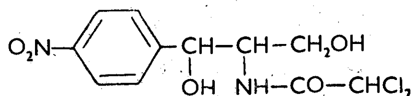
$2C_{16}H_{18}N_2O_5S \cdot C_{42}H_{64}N_2$

Biały proszek praktycznie bez zapachu. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Związek ten jest mieszaniną soli krystalicznej fenoksymetylopenicyliny z N,N'-bis-(dehydroabietylo)-etylenodwuaminy oraz mniejszych ilości soli dwu- i czterohydropochodnych.

Ma ona takie samo działanie i toksyczność jak penicylina benzatynowa. Podaje się ją doustnie co 6 godzin.

CHLORAMFENIKOL — *CHLORAMPHENICOLUM*

Chloramphen. Chloromycetyna. Lewomycetyna. Synthomycin. D-Treomycyna. d-(-)-Treo-1-(4'-nitrofenylo)-2-dwuchloroacetyloaminopropandiol-1,3.





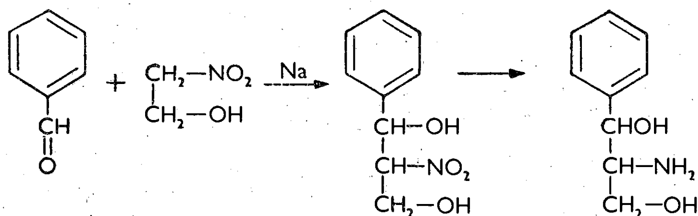
$C_{11}H_{12}N_2O_5Cl_2$

Białe lub żółtawobiałe igiełkowate kryształki lub płyteczki o smaku silnie gorzkim. Trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu. Nasycony wodny roztwór ma odczyn słabo kwaśny o pH 4,5 do 7,5. Jest to związek trwały w środowisku obojętnym lub słabo kwaśnym. Temp. topn. 149 do 153°.

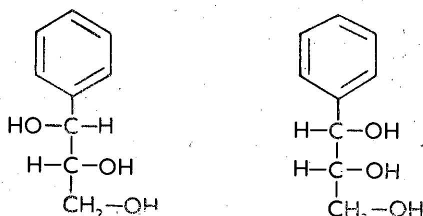
Antybiotyk ten wyodrębniony został w r. 1947 jako produkt przemiany materii *Streptomyces venezuelae,* grzyba izolowanego z ziemi koło Caracas w Wenezueli.

Budowa chemiczna chloramfenikolu została wyjaśniona na skutek stwierdzenia obecności w jego cząsteczce dwóch grup alkoholowych oraz niespotykanej dotychczas w produktach naturalnych reszty kwasu dwuchlorooctowego i grupy nitrobenzenowej.

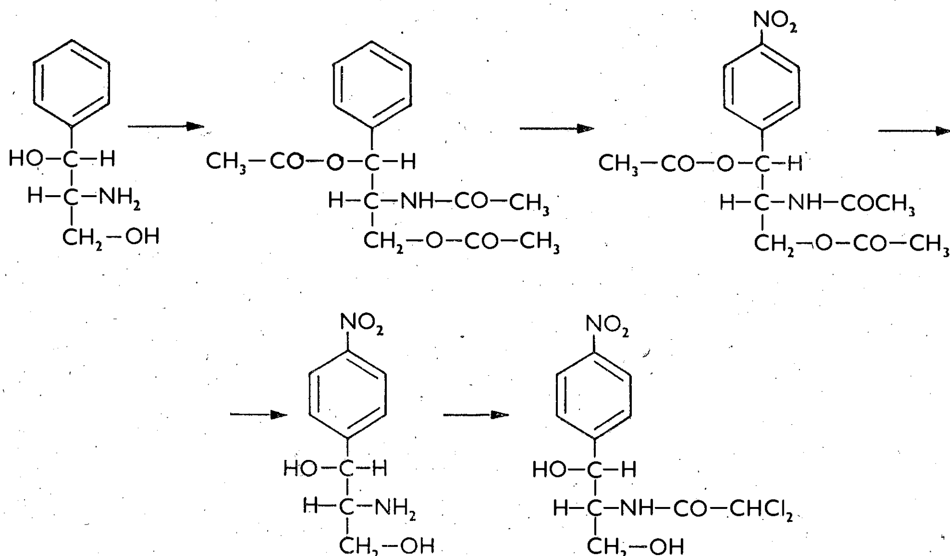
Syntetycznie chloromycetynę otrzymano w r. 1949. Synteza dokonana przez H. M. Crooksa, N. C. Rebstock i J. Controulis polega na kondensacji aldehydu benzoesowego z 2-nitroetanolem w obecności sodu metalicznego. Otrzymany 2-nitro-1-fenylo-1,3-propandiol redukuje się wodorem w obecności tlenku palladu:



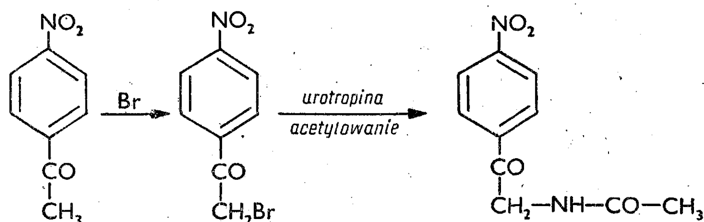
Otrzymaną mieszaninę pochodnych treozy i erytrozy rozszczepia się przez krystalizację z chloroformu:



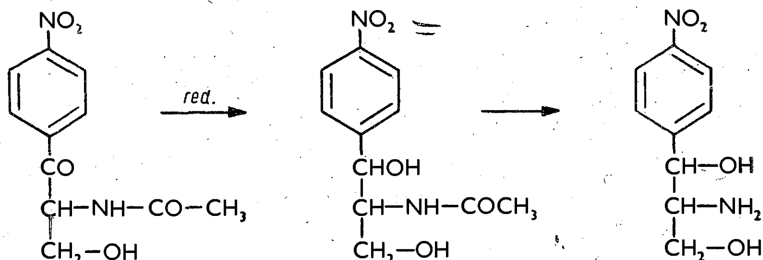
Wyodrębnioną pochodną treozy poddaje się acetylowaniu, a następnie nitrowaniu. Powstała p-pochodna nitrowa, po zhydrolizowaniu w środowisku kwaśnym, ogrzewana z dwuchlorooctanem metylowym daje mieszaninę racemiczną chloromycetyny. Mieszaninę tę rozdziela się za pomocą kwasu d-kamforosulfonowego:



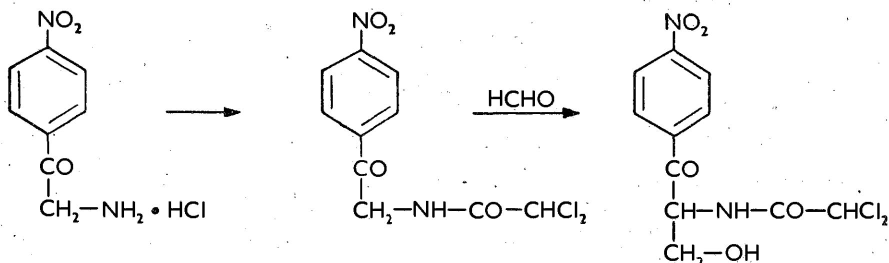
W technice znalazła zastosowanie metoda Longa i Troutmana. Polega ona na bromowaniu nitroacetofenonu, a następnie kondensowaniu otrzymanej pochodnej z sześciometylenoczteroaminą w roztworze chloroformowym. Zmydla go do aminy i powstały związek acetyluje się:



Dalsza kondensacja z aldehydem mrówkowym prowadzi do p-nitro--α-acetamido-β-hydroksypropiofenonu, który redukowany izopropylanem glinowym przechodzi w odpowiedni alkohol. Po odacetylowaniu otrzymanego alkoholu, a następnie działaniem dwuchlorooctanem metylu otrzymuje się chloramfenikol:



Metoda opracowana przez Šorma polega na działaniu chlorkiem dwuchloroacetylowym na p-nitro-α-aminoacetofenon. Otrzymany związek pod działaniem formaldehydu przekształca się w p-nitro-α-dwuchloroacetamino-β-hydroksypropiofenon, który redukowany metodą Meerweina i Ponndorfa daje chloramfenikol racemiczny.



Chloramfenikol ma zastosowanie w leczeniu duru plamistego, duru brzusznego, zakażeń dróg moczowych, czerwonki bakteryjnej — chorób, których inne antybiotyki nie leczą. Jest on szybko resorbowany z przewodu pokarmowego. Podaje się go doustnie w dawce początkowej 50 do

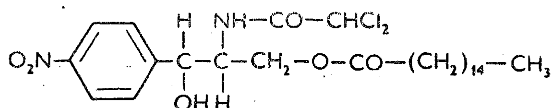
75 mg/kg. Podaje się go również miejscowo albo też w postaci specjalnie przygotowanych mikrokrystalicznych zawiesin domięśniowo.

Chloramfenikol może wywołać nudności i wymioty. Spotykane są również przypadki granulocytopenii i anemii aplastycznej. Z tego względu podczas kuracji tym antybiotykiem powinny być robione częste badania krwi.

Chloramfenikol ma nieprzyjemny gorzki smak. Z tego względu dla usunięcia przykrego smaku wprowadza się estry chloramfenikolu, pozbawione smaku gorzkiego. Do takich estrów należy:

PALMITYNIAN CHLORAMFENIKOLU

Palmitynian chloromycetyny




$C_{27}H_{42}N_2O_6Cl_2$

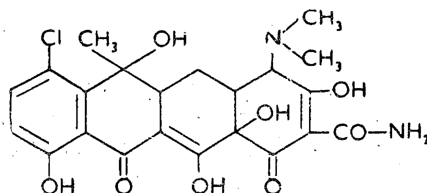
Ester ten nie ma smaku. W jelitach ulega on hydrolizie do wolnego chloramfenikolu na skutek działania lipazy. Sam ester, praktycznie biorąc, jest pozbawiony działania przeciwbakteryjnego. Podaje się go drogą doustną w tych samych przypadkach co chloramfenikol i w tych samych dawkach.

2. GRUPA TETRACYKLIN

Do tej grupy należą cztery antybiotyki: chlorotetracyklina, oksytetracyklina, tetracyklina, reweryna (Reverin).

CHLOROTETRACYKLINA — *CHLOROTETRACYCLINUM*

Aureomycyna. Duomycyna. Chlorowodorek 7-chloro-4-dwumetyloamino-1,4,4a,5,5a, 6,11,12a-ośmiohydro-3,6,10,12,12a-pięciohydroksy-6-metylo-1,11-dwuketo-2-naftacenokarboksamidu.




$C_{22}H_{23}N_2O_8Cl$

Żółty krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Trudno rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 0,5% roztwór wodny jest kwaśny (pH od

2,3 do 3,3). Jest trwały na powietrzu, lecz musi być chroniony przed dostępem światła. 0,5% roztwór wykazuje $[\alpha]_D^{20}$ —220 do —245°.

Antybiotyk ten otrzymany został w r. 1948 przez B. Duggara. Otrzymuje się go z hodowli *Streptomyces aureofaciens*. Jest to antybiotyk o szerokim wachlarzu działania. Łączy on w sobie właściwości penicyliny i streptomycyny. Działa również na riketsje i na niektóre wirusy.

Stosowany bywa doustnie w dawce 1 g dziennie w 4 porcjach po 0,25 g. Podaje się go również w postaci roztworu do oczu zawierającego po 25 mg antybiotyku w 5 ml wody destylowanej. Roztwór taki wkrapla się co 2 godziny po 1—2 kropel do chorego oka. Do zastrzyków dożylnych stosuje się roztwory zawierające nie więcej niż 100 mg chlorowodorku chlorotetracykliny w 10 ml sterylnego rozpuszczalnika buforowanego glicynianem sodowym.

W lecznictwie aureomycyna stosowana jest również w postaci soli wapniowej, jako:

CHLORTETRACYCLIN CALCIUM

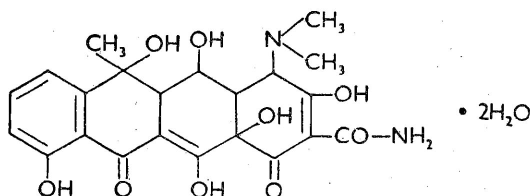
Aureomycin calcium.

Dokładnego wzoru budowy tego związku nie znamy:

Sól ta ma takie samo działanie jak chlorowodorek. Stosuje się ją doustnie w tych samych przypadkach jak chlorotetracyklinę, lecz u pacjentów, którzy nie znoszą chlorowodorku.

OKSYTETRACYKLINA — *OXYTETRACYCLINUM*

Terramycyna. Tetra-Chinoin. Dwuwodzian 4-dwumetyloamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-ośmiohydro-3,5,6,10,12,12a-sześciohydroksy-6-metylo-1,11-dwuketo-2-naftacenokarboksamidu.



$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot 2H_2O$

Matowy żółty proszek bez zapachu o smaku lekko gorzkim. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, słabo w alkoholu. Nasycony wodny roztwór jest prawie obojętny, wykazuje pH około 6,5. Jest on trwały na powietrzu, lecz wystawiony na światło ciemnieje. W roztworze o pH 2 i bardziej kwaśnym ulega rozkładowi, jak również w obecności wodorotlenków alkalicznych. Temp. topn. 179—182° (rozkład).

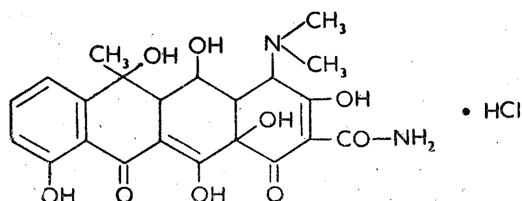
Otrzymany w r. 1950 przez Finleya z hodowli *Streptomyces rimosus* Podaje się go doustnie w dawce 250 mg 4 razy dziennie.

Oksytetracyklinę w połączeniu ze streptomycyną stosuje się w chemoterapii gruźlicy dla usunięcia powstającej oporności drobnoustrojów na streptomycynę, u pacjentów nie znoszących rimifonu lub kwasu p-aminosalicylowego, albo zakażonych drobnoustrojami opornymi.

W lecznictwie obok wolnej zasady oksytetracykliny stosujemy również jej chlorowodorek:

CHLOROWODOREK OKSYTETRACYKLINY

Chlorowodorek terramycyny.

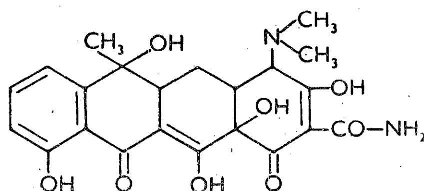


$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$

Żółty krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno w alkoholu. 1% roztwór wodny jest kwaśny (pH około 2,5). Jest to substancja higroskopijna, lecz nie traci swego działania wystawiona na wilgoć i światło. Ciemnieje tylko w wyższej temperaturze (około 90°). Siła jej działania maleje w roztworach o pH niższym niż 2, a wodorotlenki alkaliczne rozkładają się szybko. Zastosowanie takie samo jak wolnej zasady.

TETRACYKLINA — *TETRACYCLINUM*

Achromycin. Hostacyclin. Panmycin. Polycyclin. Tetracyn. Tetracyn V. 4-Dwumetyloamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-ośmiohydro-3,6-10,12,12a-pięciohydroksy-6-metylo-1,11-dwuketo-2-naftacenokarboksamid.



$C_{22}H_{23}N_2O_8$

Żółty krystaliczny proszek bez zapachu. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, słabo w alkoholu. Nasycony roztwór wodny jest kwaśny lub prawie obojętny (pH od 3 do 7). Trwały na powietrzu, na świetle ciemnieje. Siła działania ulega osłabieniu w roztworze o pH poniżej 2 oraz w obecności wodorotlenków alkalicznych.

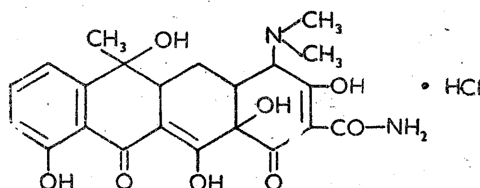
Antybiotyk otrzymany w r. 1952 w pracach nad wyjaśnianiem budowy chemicznej tetracyklin. Do lecznictwa wprowadzono go w r. 1953. Otrzy-

muje się go z hodowli *Streptomyces sp.* Pod względem działania farmakologicznego przypomina aureomycynę i terramycynę. Działa bakteriostatycznie i jest lekiem o małej toksyczności. Nie ma działania spazmolitycznego. Łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego i dlatego stosowany jest doustnie. Podaje się go w dawce 250 mg 4 razy dziennie.

Obok wolnej zasady w lecznictwie stosuje się również:

CHLOROWODOREK TETRACYKLINY

Chlorowodorek achromycyny. Chlorowodorek panmycyny. Steclin. Tetrabon.




$C_{22}H_{23}N_2O_8 \cdot HCl$

Żółty krystaliczny proszek bez zapachu. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno w alkoholu. 1% wodny roztwór ma odczyn kwaśny (pH około 2,5).

Jest lekko higroskopijny. Na powietrzu trwały, lecz wystawiony na działanie wilgoci i światła ciemnieje. W roztworze o pH niższym niż 2 ulega rozkładowi, również w obecności alkaliów. Zastosowanie i działanie takie samo jak i wolnej zasady.

KOMPLEKS FOSFORANOWY TETRACYKLINY

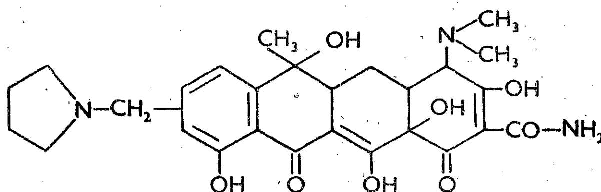
Tetracycline Phosphate complex. Panmycin phosphate. Sumycin. Tetrex.

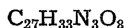
Otrzymuje się go przez wytrącenie metafosforanem sodu z roztworu tetracykliny lub jej chlorowodorku. Preparat o nieustalonym wzorze. Bezwodny kompleks zawiera w przybliżeniu 45% C, 6 do 8% P, 4,8% N, 3,9% H i 0,7—1,4% Na.

Zastosowanie i użycie takie samo jak antybiotyku macierzystego. Podaje się go doustnie w dawce 1 g dziennie. Dawkę dzieli się na 2—4 porcje.

REVERIN

Pirolidynometylotetracyklina.




$C_{27}H_{33}N_3O_8$

Nowy antybiotyk z grupy tetracyklin. Różni się od innych pochodnych tym, że w pierścieniu fenolowym D tetracyliny zawiera zasadową grupę metylopirolidynową. Wszystkie pochodne tetracyklin są trudno rozpuszczalne w wodzie, wskutek tego nie mogą być podawane pozajelitowo. Mogą one być stosowane pozajelitowo tylko w postaci chlorowodorku, lecz ich pH leży w granicach 2,3 do 3,3 dla aureomycyny, 2,5 dla oksytetracykliny i około 2,5 dla tetracykliny. Roztwory o takim pH nie mogą być wstrzykiwane, gdyż wywołują silne bóle i wskutek tego są stosowane tylko wyjątkowo.

Niedogodności te znikają w przypadku reweryny. Jest to lek bardzo łatwo rozpuszczający się w wodzie — około 1250 mg w 1 ml wody. Może ona być wprowadzana w dużych dawkach, których działanie utrzymuje się jeszcze w ciągu 24 godzin. Reweryna ma ten sam zakres działania co tetracyklina. Podaje się ją w dawce 275 mg, odpowiadającej 250 mg chlorowodorku tetracykliny.

3. INNE ANTYBIOTYKI

POLIMYKSYNY — *POLYMYXIN*

Antybiotyki wyodrębnione z różnych szczepów *Bacillus polymyxa (Bacillus aerosporus* Greer). Są to zasadowe polipeptydy oznaczone literami alfabetu. Do najmniej toksycznych należy polimyksyna B, znalazła ona zastosowanie w lecznictwie w postaci soli kwasu siarkowego:

SIARCZAN POLIMYKSYNY B — *POLYMYXIN B SULFATE*

Aeorosporin sulfate.

Biały lub kremowy proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno w alkoholu. Wodne roztwory są słabo kwaśne lub prawie obojętne (pH 5 do 7,5).

Polimyksyna B jest zasadowym polipeptydem zawierającym leucynę, treoninę, fenyloalaninę, kwas dwuaminomasłowy, kwasy tłuszczowe. Jej ciężar cząsteczkowy wynosi ponad 1000.

Czysta polimyksyna zawiera 10 000 jednostek w 1 mg. Stosuje się ją zwłaszcza w zakażeniach bakteriami Gram-dodatnimi. Podaje się ją domięśniowo w dawce 1,5 do 2,5 mg (25 000 jednostek) dziennie na kg wagi ciała. Doustnie podaje się ją w dawce 75 do 100 mg 4 razy dziennie.

RISTOCETIN

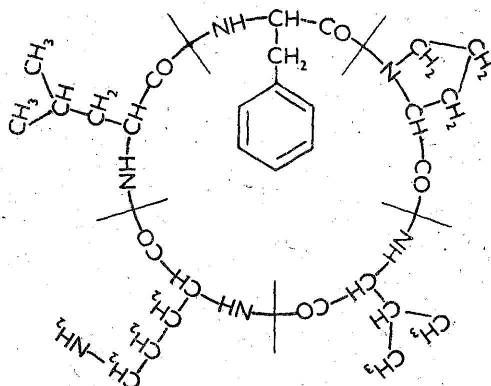
Spontin.

Otrzymuje się ją z hodowli *Nocardia lurida (Actinomycetes)*. Antybiotyk ten stanowi mieszaninę ristocetyny A i B. Stosuje się przeciwko kokom Gram-dodatnim. Może być podawana tylko drogą dożylną, ponie-

waż jest niedostatecznie absorbowana z przewodu pokarmowego, a przy podaniu domięśniowym drażni tkanki. Zwykle przy stafilokokowych zakażeniach podaje się ją w dawce 25 do 50 mg na kg dziennie.

GRAMICYDYNA S

Gramicydyna. α-1-Walilo-1-ornitylo-1-leucylo-d-fenyloalanino-1-prolina.



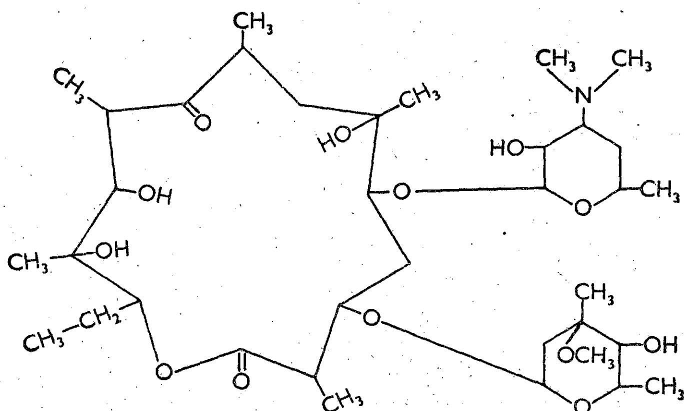
Bezbarwne igły lub biały krystaliczny proszek. Nie rozpuszcza się w wodzie. Antybiotyk otrzymany w r. 1942 przez G. F. Gauzego i M. G. Brażnikową w Instytucie Malarii i Parazytologii Lekarskiej w Moskwie ze specjalnego szczepu *Bacillus brevis.*

Gramicydyna S działa przede wszystkim na Gram-dodatnie paciorkowce i gronkowce oraz na dwoinki zapalenia płuc.

Lek ten jest trudno rozpuszczalny w wodzie i wskutek tego nie jest resorbowany. Podaje się go tylko zewnętrznie. Wprowadzony dożylnie jest toksyczny i wywołuje hemolizę.

ERYTROMYCYNA — *ERYTHROMYCIN*

Ilotycin.



Biały lub lekkożółtawy krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, lepiej w alkoholu. Nasycony wodny roztwór ma charakter alkaliczny, jego pH 8,0 do 10,5. Roztwory kwaśne szybko ulegają rozkładowi, w środowisku alkalicznym antybiotyk ten jest stosunkowo trwały.

Wyodrębniony w r. 1949 przez Waksmana i Lechevalier z hodowli *Streptomyces erythreus*. Stosuje się go w leczeniu zapaleń płuc, ostrych zakażeń dróg oddechowych, w okulistyce. Podaje się doustnie, na skórę lub do oka. Dawka skuteczna wynosi 0,2 do 0,5 g co 6 godzin.

Antybiotyk ten w lecznictwie stosowany jest w postaci soli:

ETYLOWĘGLAN ERYTROMYCYNY

Ilotycin Ethyl Carbonate.

Biały proszek bez zapachu, o smaku lekko gorzkim. W wodzie praktycznie nie rozpuszcza się. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu.

Ester ten podaje się doustnie w postaci zawiesin sporządzonych *ex tempore*. Stosuje się w tych samych przypadkach co erytromycynę. Dawka wynosi dla dorosłych 200 mg co 4—6 godzin.

GLIKOHEPTONIAN ERYTROMYCYNY

Ilotycin Glucoheptonate.

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 2% wodny roztwór jest prawie obojętny, pH — 6,0 do 7,5.

Działanie i zastosowanie ma takie samo jak erytromycyna. Podaje się go chorym, którzy nie znoszą doustnie erytromycyny (wymioty). Podaje się go pozajelitowo. W przypadku zastrzyku dożylnego stosuje się dawkę początkowo równoważącą 0,25 g erytromycyny.

LAKTOBIONIAN ERYTROMYCYNY

Erythrocin Lactobionate.

Biały proszek praktycznie bez zapachu. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 2% wodny roztwór jest prawie obojętny, jego pH wynosi 6,0 do 7,5.

Ma takie samo działanie i zastosowanie jak erytromycyna. Podaje się go w postaci zastrzyków dożylnych lub domięśniowych w dawce 2,2 do 4,4 mg na kg w odstępach co 8—12 godzin.

STEARYNIAN ERYTROMYCYNY

Erythrocin Stearate.

Biały krystaliczny proszek o słabym zapachu pleśni. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w alkoholu.

Podaje się go doustnie w tych samych przypadkach co erytromycynę. Dawkę oblicza się na wolną zasadę, tak aby odpowiadała 4,5 do 6,5 mg erytromycyny na kg wagi ciała. Podaje się ją co 4 lub 6 godzin.

BACYTRACYNA — *BACITRACIN*

Baciguent.

Biały albo bladocielisty higroskopijny proszek bez zapachu lub o słabym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu. Roztwór wodny, zawierający 10 000 jednostek USP w 1 ml jest kwaśny (pH 5,5 do 5,7). Roztwory te w temperaturze pokojowej szybko ulegają rozkładowi. Sole metali ciężkich wytrącają z roztworów osad i inaktywują ten antybiotyk.

Bacytracyna otrzymana została w r. 1943 z hodowli drobnoustrojów Gram-dodatnich, tworzących spory, należących do grupy *Bacillus licheniformis* (rodzaj *Subtilis)*. Jest to polipeptyd o właściwościach bakteriobójczych w stosunku do drobnoustrojów Gram-dodatnich, nie wyłączając hemolitycznych i niehemolitycznych streptokoków, spirochety kiły. Działa on również na niektóre Gram-ujemne koki, np. gonokoki i meningokoki. Stosuje się go w leczeniu miejscowym czyraków, ropni, ran zakażonych, zapaleń szpiku. Doustnie podaje się w zwalczaniu czerwonki pełzakowej, pozajelitowo w ciężkich pneumokokowych zapaleniach płuc, *endocarditis* (gronkowcowa). Antybiotyk ten podawany pozajelitowo może uszkadzać nerki.

Powinien on mieć działanie nie mniejsze niż 40 USP jednostek w 1 mg, do zastosowania pozajelitowego nie mniej niż 50 USP jednostek w 1 mg. (Jednostka USP odpowiada 1 μg czystej bacytracyny).

KARBOMYCYNA — *CARBOMYCIN*

Magnamycin.

Biały proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu. Nasycony wodny roztwór jest prawie obojętny (pH 5,5 do 8,0). W stanie suchym antybiotyk ten jest trwały.

Antybiotyk otrzymany z hodowli *Streptomyces halstedii*. Budowa chemiczna nie jest jeszcze ustalona. Ma silne działanie przeciwko bakteriom Gram-dodatnim. Wolna zasada trudno rozpuszcza się w wodzie, lecz jest łatwo resorbowana z przewodu pokarmowego. Z tego powodu podaje się ją doustnie w przypadkach zapaleń płuc i zakażeń dróg moczowych, wywołanych przez stafilokoki, paciorkowce hemolityczne.

Podaje się ją w dawce 0,5 g co 6 godzin. Dotychczasowe badania nie wykazały wypadków ostrych zatruć. Antybiotyk ten wymaga jednak dalszych badań.

SIARCZAN NEOMYCYNY — *NEOMYCIN SULFATE*

Mycifragin sulfate. Myciguent.

Biały lub słabożółtawy proszek albo kryształy pozbawione zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo trudno w alkoholu. Jest higroskopijny. Światło działa niekorzystnie.

Antybiotyk wyodrębniony przez Waksmana i Lechevalier z hodowli *Streptomyces fradiae.* Jest to związek wielozasadowy termostabilny, aktywny w środowisku alkalicznym. Preparat powinien zawierać nie mniej niż 60 jednostek, przy czym za jednostkę przyjmuje się 3,3 μg zasady lub 5 μg siarczanu neomycyny.

Neomycynę podaje się miejscowo, zewnętrznie. Stosuje się wówczas roztwór zawierający 5 mg w 1 ml lub w postaci maści zawierającej 5 mg antybiotyku w 1 g maści.

Z przewodu pokarmowego neomycyna nie ulega resorpcji, a ponieważ w środowisku alkalicznym nie traci swych właściwości przeciwbakteryjnych, podaje się ją doustnie w przypadkach zakażeń jelit. Stosowana jest wówczas w dawce 1 g co godzinę w ciągu 4 godzin, a następnie co 4 godziny.

Domięśniowo stosuje się neomycynę jako antyseptyk dróg moczowych, podając roztwór zawierający 200 do 250 mg antybiotyku w 1 ml.

FUMAGILLIN

Fumidil.

Antybiotyk wytwarzany przez *Aspergillus fumigatus.* Budowa chemiczna nie jest jeszcze znana. Stosowany jest klinicznie jako środek przeciw pełzakom. *In vitro* i *in vivo* działa przeciwko *Entamoeba histolytica.* Nie działa na bakterie i grzyby. Doustne stosowanie go nie uszkadza flory przewodu pokarmowego. Podawany jest doustnie w dawce 40 mg dziennie podzielonej na cztery razy. Podaje się go w ciągu 10 do 14 dni.

ROVAMYCIN

Spiramycin.

Lekkożółtawy proszek o słabym zapachu, niehigroskopijny, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w wodzie w stosunku 1 : 50. Łatwo rozpuszcza się w metanolu i etanolu, w chloroformie i benzenie. Praktycznie nie rozpuszcza się w cykloheksanie i eterze naftowym.

Antybiotyk wyodrębniony przez Pinnert-Sindico w r. 1954 ze szczepu *Streptomyces ambofaciens.*

Stosuje się ją w praktyce otorynolaryngologicznej w leczeniu szkarlatyny, róży. Podaje się drogą doustną w dawce 3 g dziennie, podzielonej na 3 względnie 4 razy.

TYROTRYCYNA — *TYROTHRICIN*

Soluthricin.

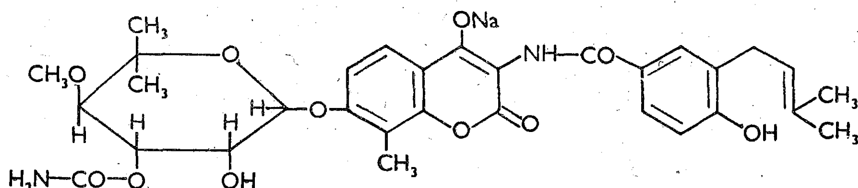
Biały lub słabocielistego koloru proszek bez zapachu lub prawie bez zapachu i prawie bez smaku. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie; rozpuszcza się w alkoholu. Na działanie trypsyny i pepsyny jest niewrażliwa.

Antybiotyk otrzymany w r. 1939 przez Dubos z hodowli *Bacillus brevis*. Stanowi mieszaninę gramicydyny (około 20%) i tyrocydyny (około 80%).

Antybiotyk ten stosowany jest tylko miejscowo, zewnętrznie. Nie może być stosowany dożylnie ani doustnie. Stosuje się go, po rozcieńczeniu destylowaną wodą, do otrzymania roztworu izotonicznego, który zawiera 500 µg w 1 ml.

NOWOBIOCYNA — *NOVOBIOCIN*

Albamycin. Cathomycin. Streptonivicin.

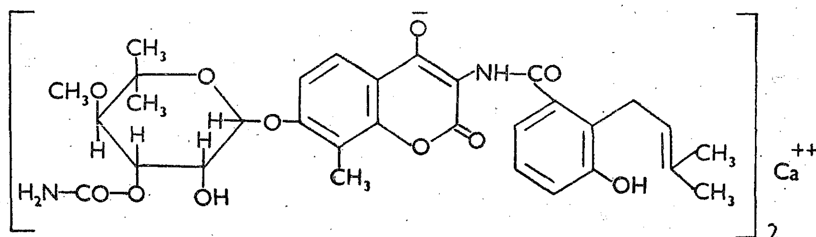


$C_{31}H_{35}N_2O_{11}Na$

Antybiotyk wyodrębniony z hodowli *Streptomyces spheroides* lub *niveus*. Łatwo rozpuszcza się w większości rozpuszczalników; z przewodu pokarmowego ulega łatwo resorpcji. Wydalany jest powoli.

Stosuje się go w przypadku zakażeń Gram-dodatnimi stafilokokami, opornymi na działanie innych antybiotyków. Podaje się go doustnie w dawce 15 mg na kg, czyli dorosłym około 1 g. Rzadziej antybiotyk ten podawany jest drogą dożylną lub domięśniową.

SÓL WAPNIOWA NOWOBIOCYNY



$(C_{31}H_{35}N_2O_{11})_2Ca$

Sól wapniowa nowobiocyny ma takie samo działanie i zastosowanie jak sól sodowa. Jest ona jednak bardziej trwała w zawiesinach wodnych. Podaje się ją doustnie, zwłaszcza w praktyce pediatrycznej.

FOSFORAN OLEANDOMYCYNY — *OLEANDOMYCIN PHOSPHATE*

Matromycin.

Antybiotyk wytwarzany przez *Streptomyces antibioticus*. Budowa chemiczna tego antybiotyku nie jest jeszcze ustalona. Jego wzór sumaryczny jest następujący: $C_{35}H_{61}NO_{12}.H_3PO_4$.

Zastosowanie ma podobne do erytromycyny. Podaje się ją doustnie, dożylnie, niekiedy domięśniowo. Dawka doustna dla dorosłych wynosi 250 do 500 mg 4 razy dziennie.

TRÓJACETYLOOLEANDOMYCYNA — *TRIACETYLOLEANDOMYCIN*

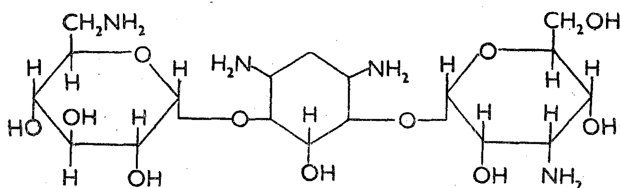
Cyclamycin.

Antybiotyk otrzymany z hodowli *Streptomyces antibioticus*. Wzór sumaryczny tego antybiotyku: $C_{41}H_{67}NO_{15}$.

Trójacetylooleandomycyna ma to samo działanie co fosforan oleandomycyny. Podana doustnie ulega szybciej resorpcji, wskutek tego daje wyższy poziom antybiotyku we krwi i może być podawana rzadziej. Stosuje się ją doustnie w dawkach takich samych jak oleandomycynę.

KANAMYCYNA

Kantrex.



$C_{18}H_{35}N_4O_{11}$

Antybiotyk ten składa się z dwóch aminocukrów połączonych z 2-dezoksystreptaminą. Otrzymuje się go ze *Streptomyces kanamyceticus*. Działa przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i ujemnym, i prątkom gruźlicy. Daje dobre wyniki w przypadku oporności na inne antybiotyki jak penicylinę, streptomycynę, tetracykliny itp.

Podaje się go domięśniowo 1 do 2 g dziennie w dwóch do 4 podzielonych dawkach.

D. LEKI PRZECIWGRUŹLICZE — TUBERKULOSTATYKI

Gruźlica należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób zakaźnych i zalicza się ją do chorób społecznych. Walka z nią datuje się od dawna i nie dała ona dotychczas decydujących wyników.

Wybór leków początkowo dokonywany był na podstawie spostrzeżenia, że pewne substancje przynoszą ulgę choremu. Leki działające bezpośrednio na zarazki chorobotwórcze wprowadzone zostały dopiero po wykryciu przez Pasteura bakterii jako przyczyny chorób zakaźnych. W leczeniu gruźlicy zastosowano wówczas środki dezynfekcyjne takie jak kreozot, gwajakol.

Istotny postęp w poszukiwaniu środków przeciwgruźliczych stanowi wykrycie przez Roberta Kocha (1882) prątków gruźlicy oraz wprowadzenie związków złota do zwalczania tych zarazków.

Systematyczne badania pozwoliły stwierdzić działanie przeciwgruźlicze u wielu związków, do których należą pewne sole metali ciężkich (złota, miedzi), kwasy tłuszczowe, sulfony, antybiotyki, kwas p-aminosalicylowy i jego pochodne, tiosemikarbazony, hydrazydy.

1. SOLE METALI CIĘŻKICH

Z soli metali ciężkich w leczeniu gruźlicy zastosowanie miały związki złota i miedzi.

Pierwszym lekiem tego szeregu był cyjanek sodowo-złotowy, zastosowany w r. 1853 przez Chrestien. Właściwe badania nad działaniem tych związków zapoczątkował R. Koch w r. 1890, wykrywając potężne działanie cyjanku potasowo-złotowego — $K[Au(Cn)_4]$ na prątki gruźlicy. Związek ten *in vitro* wstrzymuje rozwój zarazków już w rozcieńczeniu 1:1000000. Jednak działanie jego nie może być przeniesione *in vitro*, gdyż w ustroju związki złota tracą swą aktywność na skutek wiązania się z substancjami komórkowymi takimi jak białka.

Nieorganiczne związki złota działanie swoje zawdzięczają temu, że w ustroju w obecności substancji organicznych ulegają redukcji do wolnego złota, a więc działają utleniająco, a zatem dezynfekująco. Uwolnione złoto jest wprawdzie fizjologicznie obojętne, nie mniej jednak związki jego są silnymi truciznami, prawdopodobnie na skutek ich rozpuszczalności w lipidach. Najmniejszą toksycznością obdarzone są związki, z których odczepia się siarczek złota i dlatego tylko takie związki znalazły zastosowanie w lecznictwie. Dziś w leczeniu gruźlicy stosuje się związki miedzi i złota, w których metal jest związany w cząsteczce poprzez grupę merkaptolową lub tiomocznikową.

Związki złota w ustroju nie mają działania przeciwgruźliczego. Pobudzają one siły odpornościowe ustroju i działają jako czynniki terapii bodźcowej. Dają one też dobre wyniki w leczeniu reumatyzmu, kiły, astmy.

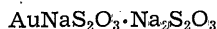
Związki złota podaje się w postaci zastrzyków i dlatego powinny one być rozpuszczalne w wodzie. Dla zwiększenia rozpuszczalności do cząstecz-

ki związku wprowadza się odpowiednie grupy: karboksylową, sulfonową lub resztę cukrową.

Do stosowanych w lecznictwie związków tego typu należą:

TIOSIARCZAN SODOWO-ZŁOTOWY — *NATRIUM AURO-THIOSULFURICUM*

Aurobin. Crisalbin. Novacrisin. Sanochrisin. Sanocrisin.



$AuNaS_2O_3 \cdot Na_2S_2O_3$

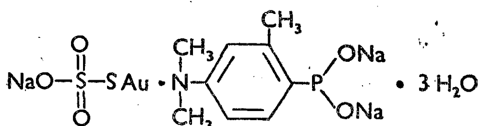
Bezbarwne kryształy, o smaku słodkim, bez zapachu. Rozpuszcza się w wodzie, nie rozpuszcza się w alkoholu.

Związek ten otrzymuje się przez powolne wlewanie stężonego roztworu tiosiarczanu sodowego do wodnego roztworu chlorku złotowego.

Sanokryzyna wprowadzona została do lecznictwa w r. 1924 przez Moellgaarda jako lek przeciwgruźliczy. Obecnie stosowana jest w leczeniu chronicznego reumatyzmu stawowego. Stosowanie sanokryzyny w leczeniu kiły jest utrudnione na skutek jej szybkiego wydalania się z ustroju.

Tiosiarczan sodowo-złotowy daje związki kompleksowe. Ze związków tych do lecznictwa wprowadzono równocząsteczkowe połączenie tiosiarczanu sodowo-złotowego z tonofosfanem:

AUROPHOS





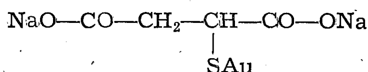
$NaAuS_2O_3 \cdot C_9H_{13}NO_2PNa \cdot 3H_2O$

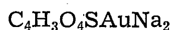
Biały, rozpuszczalny w wodzie proszek. Zawiera 25% Au.

Z organicznych pochodnych złota zastosowanie znalazły:

JABŁCZAN TIOZŁOTOWO-SODOWY

Tiojabłczan sodowo-złotowy. Myochrisin.





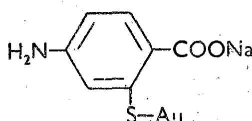
$C_4H_3O_4SAuNa_2$

Jasnożółty krystaliczny proszek łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Otrzymuje się go działaniem roztworu jodku złota na roztwór tiojabłczanu sodowego.

Stosuje się go w leczeniu gośćca oraz pewnych chorób skórnych. Podaje się w postaci zastrzyków domięśniowych w dawce początkowo 10 mg, następnie stale zwiększanej do 100 mg tygodniowo.

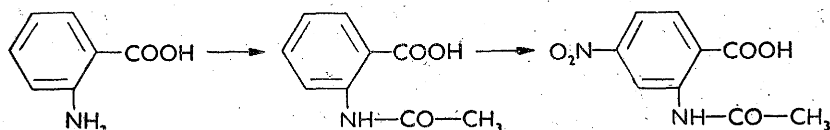
4-Amino-2-aurotiosalicylan sodowy. 4-Amino-2-aurotiofenolo-1-karboksylan sodowy.



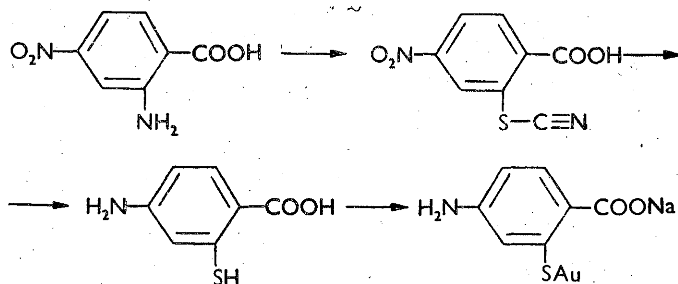
$C_7H_5NO_2SAuNa$

Żółtozielonawy proszek, rozpuszcza się łatwo w wodzie, nie rozpuszcza się w alkoholu i eterze. Na powietrzu i świetle ulega zmianom i dlatego musi być przechowywany w ampułkach zatopionych.

Otrzymuje się go przez acetylowanie i następne nitrowanie kwasu antranilowego:



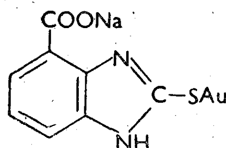
Otrzymana pochodna po odacetylowaniu za pomocą kwasów nieorganicznych uwalnia kwas p-nitro-o-aminobenzoesowy. Kwas ten poddaje się dwuazowaniu, po czym gotuje się z rodankiem miedzi i potasu. Po zredukowaniu powstaje kwas 4-amino-2-merkaptobenzeno-1-karboksylowy, który z bromkiem potasowo-złotawym daje kryzolgan:



Lek ten swego czasu był szeroko stosowany w leczeniu gruźlicy. Obecnie zastępowany jest przez:

TRIPHAL

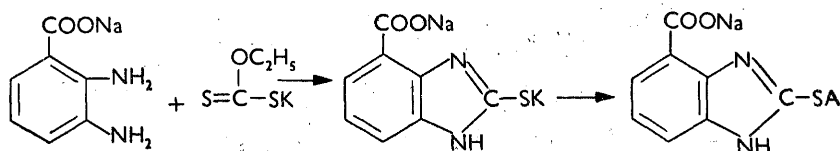
Aurotiobenzimidazolokarboksylan sodowy.



$C_8H_4N_2O_2NaSAu$

Jasnożółty proszek łatwo rozpuszczający się w wodzie.

Otrzymuje się go z kwasu 2,3-dwuaminobenzeno-1-karboksylowego działaniem alkoholowego roztworu wodorotlenku potasowego i ksantogenianu potasowego aż do zakończenia wydzielania się siarkowodoru. Reakcję prowadzi się na łaźni wodnej pod chłodnicą zwrotną. Powstały kwas tiobenzimidazolokarboksylowy wytrząsa się z mieszaniną woda — kwas octowy i roztworem bromku złota:

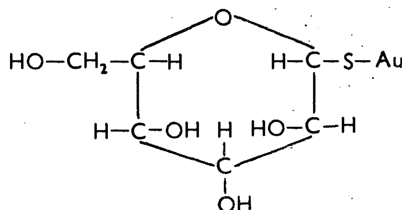


Związek ten łatwo rozpuszcza się w wodzie, jest on mniej toksyczny od kryzolganu. Podaje się go drogą dożylną. Jego roztworów nie można ogrzewać, ponieważ ulegają rozkładowi.

Do dalszych pochodnych złota należą:

SOLGANAL B

Aurotioglikoza



$C_6H_{11}O_5SAu$

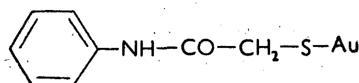
Zielonawożółty proszek rozpuszczalny w wodzie. Dla zmniejszenia szybkości resorpcji, a tym samym dla przedłużenia działania, wstrzykuje się go w postaci zawiesiny olejowej.

Otrzymuje się go przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną wodnego roztworu bromku złota z wodnym roztworem tioglikozy, zawierającym dwutlenek siarki. Powstały związek wytrąca się dużym nadmiarem alkoholu.

Solganal daje dobre wyniki w leczeniu *arthritis deformans.*

AUROTIOGLIKANID

Lauron. α-Auromerkaptoacetanilid.



C_8H_8NOSAu

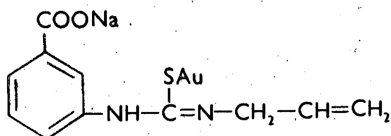
Lek ten znalazł zastosowanie w przypadku *arthritis rheumatoides.* Stosuje się go z tą samą ostrożnością co inne rozpuszczalne preparaty złota.

Związek ten nie rozpuszcza się w wodzie, kwasach i zasadach i dlatego resorbuje się wolniej z tkanek aniżeli rozpuszczalne związki złota.

Leczony podczas kuracji nie powinien przebywać na słońcu ani też nie może być naświetlany promieniami pozafiołkowymi lub Roentgena.

LOPION

Aurotiokarbamidoallilo-m-benzoesan sodowy.




$C_{11}H_{10}N_2O_2SAuNa$

Żółty, mniej lub więcej brunatny proszek łatwo rozpuszczalny w wodzie. Nie rozpuszcza się w alkoholu.

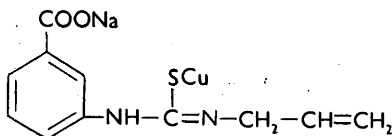
Otrzymuje się go przez zmieszanie kwasu allilotiokarbamidobenzoesowego z bromkiem złota i sodu rozpuszczonych w alkoholu absolutnym. Po odsączeniu wytrąconego podczas reakcji bromku sodowego i zobojętnieniu etylanem sodowym, produkt wytrąca się nadmiarem eteru.

Stosuje się go w gruźlicy płuc.

Analogiczny związek miedzi znalazł również zastosowanie w lecznictwie. Związkiem tym jest:

EBESAL

Cupralene. Kuprotiokarbamidoallilo-m-benzoesan sodowy.




$C_{11}H_{10}N_2O_2SCuNa$

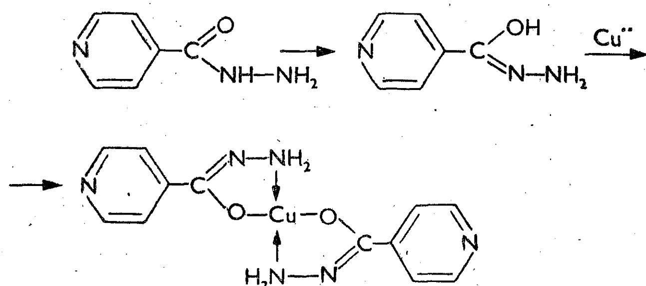
Żółtobrunatny proszek łatwo rozpuszczalny w wodzie.

Otrzymuje się go przez zmieszanie kwasu allilotiokarbamidobenzoesowego z siarczanem miedziowym w roztworze alkoholu absolutnego.

Związek ten stosuje się obecnie w leczeniu ostrego i chronicznego reumatyzmu stawowego. Podaje się go drogą dożylną. Domięśniowo nie podaje się go na skutek wywoływania silnych bólów.

Leki przeciwgruźlicze często tworzą z metalami związki typu chelatowego. Związki chelatowe, jak wykazały prace W. O. Foye i współprac. mają wyraźnie wyższą aktywność przeciwgruźliczą aniżeli związki azowe niemetaliczne. Szczególne działanie przypisuje się związkom chelatowym miedzi. Chelat streptomycyny i miedzi pozostaje we krwi dłużej aniżeli siarczan streptomycyny. Jest on jednak bardziej toksyczny, co ogranicza

jego zastosowanie. Podobne chelaty tworzą się również z hydrazydem izonikotynowym, a mechanizm ich powstawania można wyjaśnić następującym równaniem:

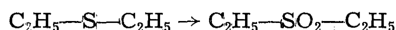


Związek chelatowy przedostaje się łatwo do cząsteczki enzymu ważnego dla rozwoju bakterii i powoduje zmiany w komlepksie enzymatycznym: podnosi liczbę koordynacyjną metalu, któremu enzym zawdzięcza swą aktywność. Powoduje to obniżenie trwałości kompleksu, ponieważ specyficzny, ważny dla enzymu metal staje się mniej silnie związany i wskutek tego może być wymieniony na jon innego metalu, znajdującego się w otoczeniu. W praktyce zanieczyszczenia metalami ciężkimi preparatów przeciwgruźliczych wystarczają do wywołania tego zjawiska i dlatego nie zawsze zachodzi konieczność podawania z nim soli metali ciężkich.

2. SULFONY

Sulfonamidy próbowano również stosować w leczeniu gruźlicy. Związki te *in vitro* wykazują pewne właściwości tuberkulostatyczne, w badaniach klinicznych jednak okazały się bezwartościowe. Podczas badań tych wykryto właściwości tuberkulostatyczne u sulfonów.

Sulfony powstają przez utlenienie tioeterów:

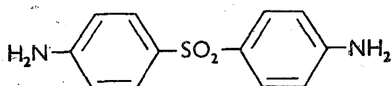


$$C_2H_5—S—C_2H_5 \rightarrow C_2H_5—SO_2—C_2H_5$$

Z prac nad biologicznym działaniem sulfonamidów wynika, że podobnym działaniem antybakteryjnym odznaczają się również sulfony. Wśród sulfonów, stosowanych w lecznictwie, podstawowym produktem jest:

DAPSONE

4,4'-Dwuaminodwufenylosulfon.

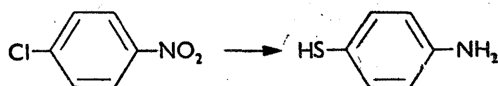


$C_{12}H_{12}N_2O_2S$

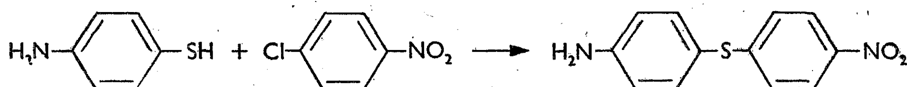
Biały albo kremowobiały krystaliczny proszek bez zapachu, o słabo gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 7000 częściach wody i w 3 częściach

alkoholu. Rozpuszcza się także w acetonie i w rozcieńczonych kwasach mineralnych. Temp. topn. 176—181°.

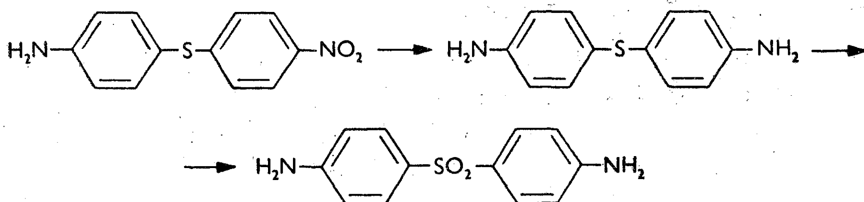
Otrzymuje się go z p-chloronitrobenzenu, który działaniem siarczku sodowego przeprowadza się w p-aminotiofenol:



Otrzymany związek pod działaniem dalszej cząsteczki p-chloronitrobenzenu przechodzi w siarczek 4-nitro-4'-aminodwufenylowy:



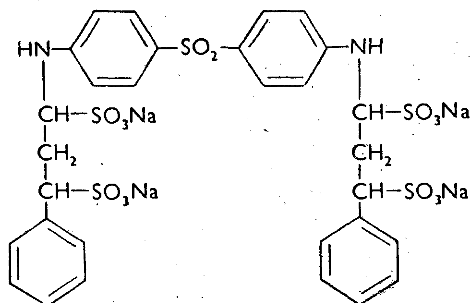
Pochodna ta poddana redukcji przechodzi w aminę, a następnie przez utlenienie w sulfon:



Związek ten ma silne działanie tuberkulostatyczne. Stosuje się go w leczeniu gruźlicy i trądu. Podaje się w dawce początkowej 25 do 50 mg 2 razy w tygodniu, zwiększając następnie dawkę o 50—100 mg każdego miesiąca do maksimum 0,2—0,4 g w tygodniu.

SOLAPSONE

Sulfetron. 4,4'-Dwu-γ-fenylopropyloaminosulfonodwusulfonian sodowy.




$C_{30}H_{28}N_2O_{14}S_5Na_4$

Biały bezpostaciowy proszek bez zapachu, o odczynie alkalicznym. Bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie. Nie rozpuszcza się w większości rozpuszczalników organicznych.

Otrzymuje się go z dapsonu działaniem aldehydu cynamonowego. Otrzymany związek poddany działaniu wodorosiarczynu sodowego w roztworze wodnym daje solapson:

$$\rightarrow C_6H_5-CH=CH-CH=N-C_6H_4-SO_2-C_6H_4-N=CH-CH=CH-C_6H_5$$

$$H_2N-C_6H_4-SO_2-C_6H_4-NH_2 + 2\ C_6H_5-CH=CH-CHO \rightarrow$$

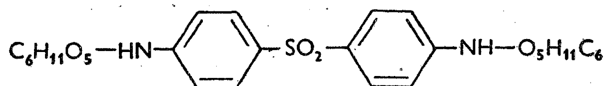
$$C_6H_5-CH=CH-CH=N-C_6H_4-SO_2-C_6H_4-N=CH-CH=CH-C_6H_5 + 4HO-SO-ONa \rightarrow$$

$$\rightarrow C_6H_5-CH(SO_3Na)-CH_2-CH(SO_3Na)-NH-C_6H_4-SO_2-C_6H_4-NH-CH(SO_3Na)-CH_2-CH(SO_3Na)-C_6H_5$$

Jest to najmniej toksyczny lek sulfonowy. Stosuje się go w leczeniu trądu i gruźlicy. Podaje się doustnie w dawce 1—3 g dziennie.

TIBATIN

Eupatin. Dwugalaktozyd 4,4'-dwuaminodwufenylosulfonu.



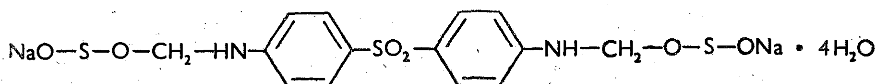
$C_{24}H_{32}N_2O_{12}S$

Prawie bezbarwny drobnokrystaliczny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, metanolu, trudno rozpuszcza się w etanolu, nie rozpuszcza się w eterze. Ogrzewany do temp. 100° brunatnieje i rozkłada się.

Lek stosowany w schorzeniach wywołanych paciorkowcami i gonokokami. Podaje się go w dawce przeciętnej 4 g dziennie. Ma zastosowanie w leczeniu gruźlicy.

SULFOKSON

Sól sodowa sulfoksonu. Diamidin. *Diasone sodium.* 4,4'-Dwuaminodwufenylosulfonodwuformaldehydosulfoksylan sodowy.



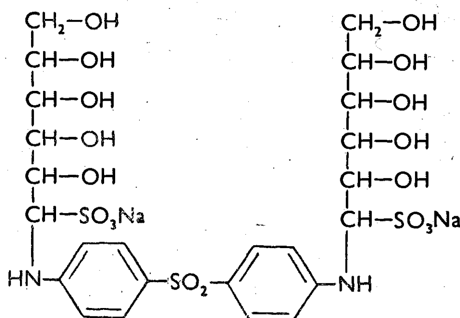

$C_{14}H_{14}N_2O_6S_3Na \cdot 4H_2O$

Biały lub bladożółty proszek o charakterystycznym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo słabo w alkoholu. Rozkłada się na świetle.

Stosowany jest w leczeniu trądu. Podaje się go doustnie, leczenie rozpoczyna się małymi dawkami, zwykle początkowo 300 mg dziennie, następnie, jeżeli nie występują objawy nietolerancji, dawkę zwiększa się do 600 mg dziennie. Leczenie trwa 2—3 tygodnie.

GLIKOSULFON SODOWY

Promin. p,p'-Dwuaminodwufenylosulfono-N N'-dwusiarczan sodowy dekstrozy.




$C_{24}H_{34}N_2O_{18}S_3Na_2$

Biały lub bladożółty bezpostaciowy proszek bez zapachu, o słodkim smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie.

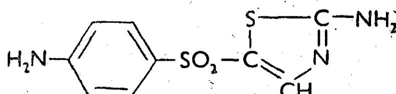
Stosowany w leczeniu trądu i gruźlicy.

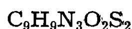
Lek ten jest lepiej znoszony przy podaniu pozajelitowym. Wprowadzony do przewodu pokarmowego prawdopodobnie ulega rozszczepieniu pod wpływem kwasu żołądkowego do p,p'-dwuaminodwufenylosulfonu.

Podaje się go w dawce 2 do 6 g w ciągu 6 dni.

TIAZOLOSULFON

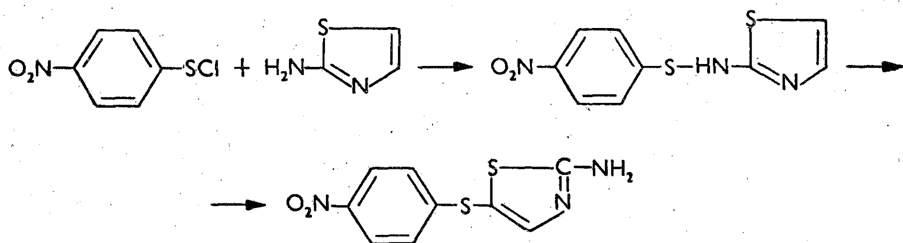
Promisol. 2-Amino-5-sulfanililotiazol. 4-Aminofenylosulfono-5-(2-amino)-tiazol.



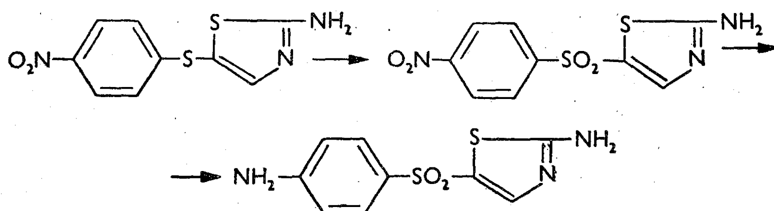

$C_9H_9N_3O_2S_2$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Słabo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu.

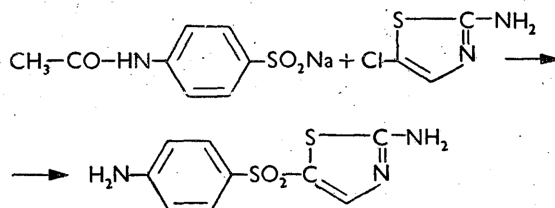
Otrzymuje się go z p-nitrofenylochloromerkaptanu, który pod działaniem 2-aminotiazolu daje nietrwałą pochodną związaną poprzez grupę aminową. Pochodna ta przekształca się w siarczek, łączący się z tiazolem w pozycji 5:



Powstały siarczek utlenia się do sulfonu, a następnie grupę nitrową redukuje się do aminowej:



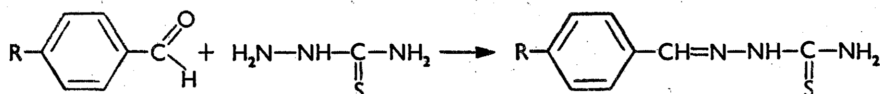
Lepsze wyniki otrzymuje się działając 2-amino-5-chlorotiazolem na sól sodową kwasu p-acetyloaminobenzenosulfinowego. W reakcji tej otrzymuje się bezpośrednio promisol:



Lek ten znalazł zastosowanie w leczeniu trądu i gruźlicy. Ma działanie podobne do prominy z tym, że jest od niej mniej toksyczny i może być podawany doustnie. Dawka początkowa nie powinna przekraczać 4—6 g dziennie podawanych w równych porcjach.

3. TIOSEMIKARBAZONY

Tiosemikarbazony są związkami powstałymi przez kondensację aldehydów z tiosemikarbazydem:



Wprowadzenie tej grupy związków do lecznictwa opiera się na spostrzeżeniu Domagka, że benzaldehydosemikarbazon *in vitro* wykazuje właściwości tuberkulostatyczne. To stwierdzenie przyczyniło się do podjęcia badań nad dalszymi pochodnymi tego szeregu.

Leki tuberkulostatyczne według Pratesi winny zawierać w swej cząsteczce trzy charakterystyczne składniki:

1) wolną lub podstawioną grupę aminową,

2) rdzeń lipofilowy, którym może być pierścień benzenowy lub heterocykliczny albo inna grupa,

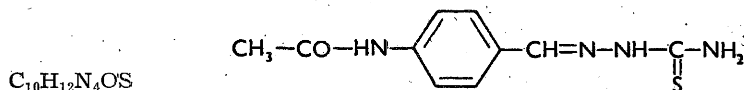
3) resztę hydrofilową lub kombinowaną hydrofilowo-lipofilową. Taką resztę mogą tworzyć grupy: wodorotlenowa, sulfhydrylowa, estryfikowana karboksylowa itp.

Z przeprowadzonych badań wynikało, że w przypadku tiosemikarbazonów najskuteczniejsze są pochodne, mające pierścień benzenowy jako rdzeń lipofilowy. Stwierdzono poza tym, że alkilopochodne benzaldehydotiosemikarbazonu są mniej czynne od substancji wyjściowej. Najbardziej czynnymi okazały się związki zawierające grupę aminową, przy czym acetylowanie tej grupy znacznie podnosi działanie. Badania grupy semikarbazonów wykazały, że czynne są jedynie tiosemikarbazony. Dla działania terapeutycznego bezwarunkowo konieczny jest atom siarki. Zastąpienie go tlenem powoduje całkowity zanik działania. Czynność tuberkulostatyczna związana jest więc z ugrupowaniem tiosemikarbazonowym: $R—CH=N—NH—CS—NH_2$ i dlatego alkilowanie tej grupy prowadzi do osłabienia działania. Należy tutaj jednak dodać, że wiązanie podwójne azometynowe grupy tiosemikarbazonowej musi być sprzężone z dalszym podwójnym wiązaniem w rodniku.

Następujące pochodne tiosemikarbazonu znalazły zastosowanie w lecznictwie:

KONTEBEN — *CONTEBEN*

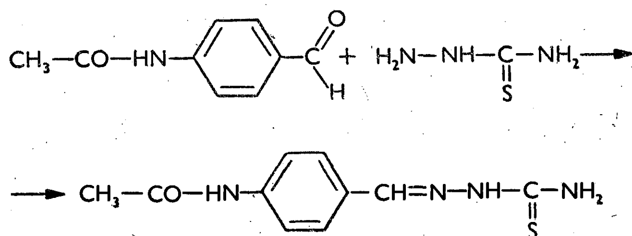
ATB I. Mivison. Tb I. Tebethion. Tiocaron. Tibion. Tiomicid. p-Acetyloaminobenzaldehydotiosemikarbazon.



$C_{10}H_{12}N_4OS$

Zielonawożółty krystaliczny proszek. Nie rozpuszcza się w wodzie, spirytusie ani w zwykłych rozpuszczalnikach organicznych.

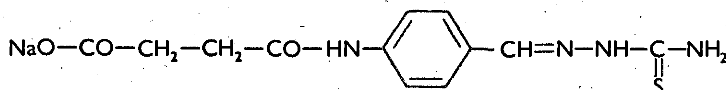
Otrzymuje się go przez kondensację p-acetyloaminobenzaldehydu z tiosemikarbazydem:



Podaje się go drogą doustną. Wskutek słabej rozpuszczalności w wodzie nie podaje się go pozajelitowo. Z przewodu pokarmowego resorbuje się w dostatecznej dawce. Ma przykre działanie uboczne. W wypadkach zatruć podajemy leki przeciwhistaminowe.

IDROTIOBICYNA

Sól sodowa kwasu p-aminobenzaldehydotiosemikarbazonobursztynowego.

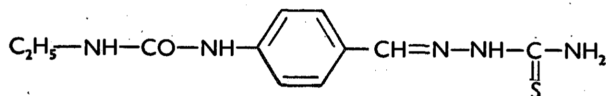


$C_{12}H_{13}N_4O_3NaS$

Pochodna ta dobrze rozpuszcza się w wodzie.

TEBACYL

4-Etyloureidobenzaldehydotiosemikarbazon.

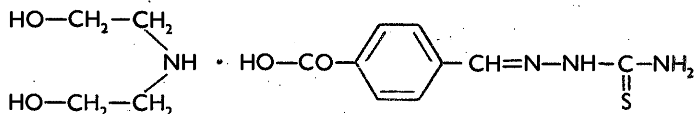


$C_{11}H_{15}N_5OS$

Tuberkulostatycznie działa silniej od kontebenu i jest od niego mniej toksyczny.

SOLVOTEBEN

Tb VI. Sól dwuetanoloaminowa kwasu benzaldehydotiosemikarbazonokarboksylowego.

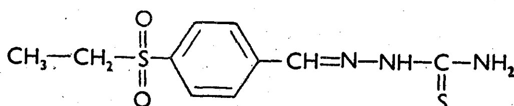


$C_9H_9N_3O_2S \cdot C_4H_{11}NO_2$

Jest to lek wprawdzie nieco słabszy w działaniu od kontebenu, wykazuje jednak większą tolerancję i jest lepiej znoszony.

ETIAZON — *ETHIAZONE*

Tb III. p-Etylosulfon benzaldehydotiosemikarbazonu.



$C_{10}H_{13}N_3O_2S_2$

Wszystkie te pochodne mają działania uboczne i dlatego nie znalazły większego zastosowania.

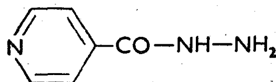
4. HYDRAZYDY

Ważną grupę leków przeciwgruźliczych reprezentuje rimifon, wprowadzony do lecznictwa w roku 1952. Rimifon należy do grupy hydrazydów — związków powstałych przez zastąpienie w hydrazynie jednego atomu wodoru resztą kwasową.

Właściwości tuberkulostatyczne tej grupy związków wykryli Drain i Martin, stwierdzając, że hydrazyd kwasu p-aminosalicylowego działa tuberkulostatycznie jak kwas p-aminosalicylowy. Wiedziano też uprzednio, że amid kwasu nikotynowego wywiera to działanie, co spowodowało zainteresowanie hydrazydami kwasów nikotynowych. W wyniku przeprowadzonych badań do lecznictwa wprowadzono kilka pochodnych tego szeregu. Do tych pochodnych należą:

HYDRAZYD IZONIKOTYNOWY

Armazide. Cotinazin. Dinacrin. Ditubin. INH. Isoniazid. Niadrin. Niconyl. Nicozide. Nitadon. Pyrizidin. Rimifon. Tisin. Tubicon. Tyvid. Zinadon. Vederon. Nevin. Neoteben. Ftivazid. Hydrazyd kwasu izonikotynowego. Hydrazyd kwasu pirydyno-4-karboksylowego.

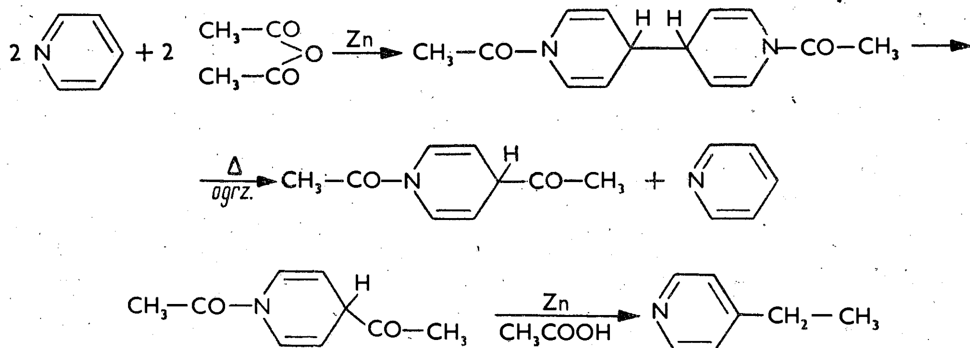


$C_6H_7N_3O$

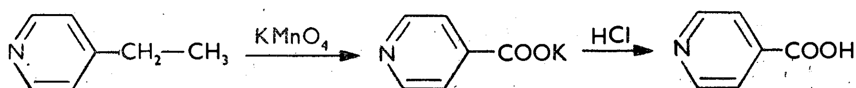
Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się łatwo w wodzie, słabo w alkoholu, chloroformie, eterze i benzenie. 1% roztwór wodny jest prawie obojętny (pH 5,5 do 6,5). Na świetle i powietrzu ulega rozkładowi. Temp. topn. 172—173°. Związek ten wykazuje niezgodność z kwasami, zasadami i czynnikami utleniającymi; podczas gotowania ulega częściowemu rozkładowi.

Synteza rimifonu odbywa się w 4 etapach:

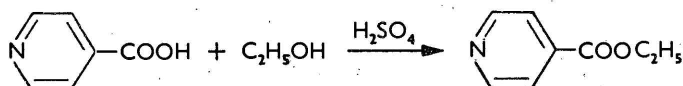
1. Otrzymywanie 4-etylopirydyny:



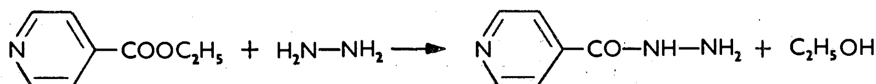
2. Otrzymywanie kwasu izonikotynowego:



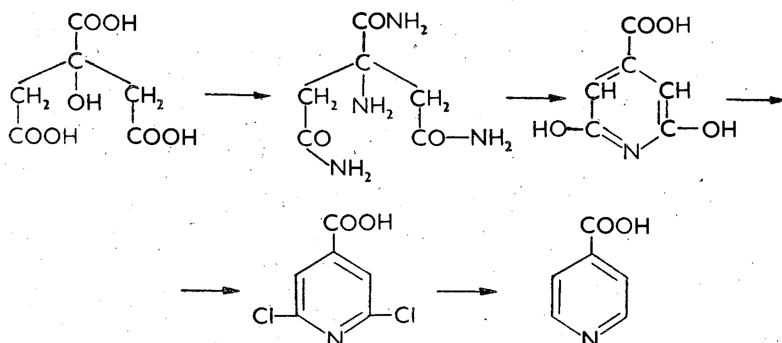
3. Otrzymywanie estru etylowego kwasu izonikotynowego:



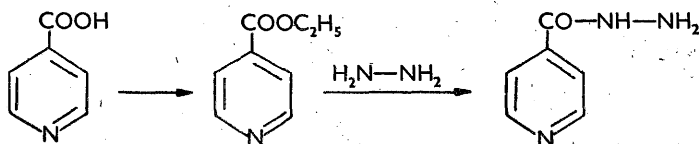
4. Otrzymywanie hydrazydu kwasu izonikotynowego:



Można go również otrzymać z kwasu cytrynowego na podstawie następujących przemian:



Otrzymany kwas izonikotynowy estryfikuje się alkoholem etylowym przez ogrzewanie wobec stężonego kwasu siarkowego. Powstały ester etylowy ogrzewany łagodnie z hydrazyną daje hydrazyd:



Hydrazyd kwasu izonikotynowego działa tuberkulostatycznie *in vitro* silniej niż inne tuberkulostatyki, działa również dobrze *in vivo*. Po podaniu go u gruźlików następuje szybki spadek temperatury ciała, wzrost apetytu (chorzy przybierają na wadze). Ilości plwociny oraz kaszel zmniejszają się. Przy doustnym podawaniu ulega on szybko resorpcji (rozpuszcza się w 5 częściach wody). Wydalany jest przez nerki. Dawka optymalna dla ludzi o wadze 50—60 kg wynosi 0,5 do 0,9 mg dziennie w 4 dawkach po jedzeniu.

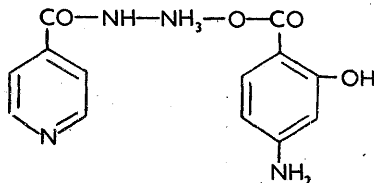
W doświadczeniach nad zwierzętami stwierdzono możliwość kumulowania się hydrazydu, przeto po 10 dniach należy przerwać podawanie na przeciąg kilku dni.

Do ujemnych cech hydrazydu należy możliwość wytwarzania szczepów opornych na jego działanie. W stosunku do hydrazydu oporność ta wytwarza się 1000 razy szybciej aniżeli do streptomycyny. Z tego względu obecnie stosuje się leczenie kombinowane rimifonem i antybiotykami (streptomycyną).

Wprowadzono również do leczenia kombinację rimifonu z PAS-em preparat:

DIPASHIN

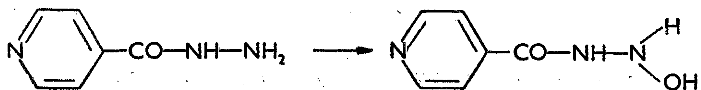
Dipasic. Passiniazid. Sól PASu i hydrazydu.



Jest to związek o działaniu hamującym rozwój prątka gruźlicy. Szczepy bakterii gruźlicy oporne na PAS i na hydrazyd lub na mieszaninę obu tych leków nie są tak wrażliwe na ten związek jak szczepy normalne.

Połączenie PAS-Natrium z hydrazydem izonikotynowym stanowi preparat NAPASHIN.

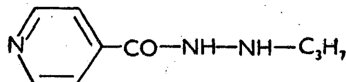
Hydrazyd izonikotynowy jest lekiem toksycznym. Stosowany daje szereg objawów ubocznych.



Zablokowanie wolnej grupy aminowej alkilem prowadzi do zmniejszenia toksyczności. Do takich leków należy:

MARSILID

Iproniazid. Izopropylohydrazyd kwasu izonikotynowego.

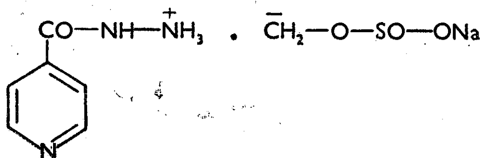


$C_9H_{13}N_3O$

Lek ten działa też euforycznie u chorych na gruźlicę. Wywołuje polepszenie samopoczucia, wzrost apetytu, przyrost na wadze. Działanie to nie zależy od właściwości bakteriostatycznych, lecz od bezpośredniego działania leku na mózg. Hamuje on przemiany aminokwasów w mózgu, na skutek hamowania fermentów — monoaminooksydaz, co zwalnia procesy odbudowy pewnych amin mózgowych (serotoniny, noradrenaliny) i uzewnętrznia się pobudzeniem psychicznym. Marsilid stosują również w dusznicy bolesnej.

NEOTICIDE

Metanosulfonian sodowy hydrazydu kwasu izonikotynowego.



$C_6H_7N_3O \cdot CH_3O—SO_2—ONa$

Tuberkulostatyk działający nawet wtedy, kiedy wystąpiła już oporność w stosunku do innych tuberkulostatyków łącznie z hydrazydem kwasu izonikotynowego.

5. KWAS p-AMINOSALICYLOWY I JEGO POCHODNE

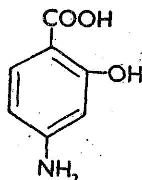
Wprowadzenie kwasu p-aminosalicylowego jako leku przeciwgruźliczego oparto na spostrzeżeniu Bernheima (1941), że kwasy benzoesowy i salicylowy wzmagają zużycie tlenu przez *Mycobacterium tuberculosis.* Systematyczne badania nad pochodnymi tych kwasów doprowadziły do wykrycia działania leczniczego kwasu p-aminosalicylowego (Lehmann 1946)

w gruźlicy. Kwas ten wstrzymuje wzrost prątków gruźlicy tak samo niemal jak streptomycyna. Głównym przedstawicielem tej grupy leków jest:

KWAS p-AMINOSALICYLOWY — *ACIDUM p-AMINOSALICYLICUM*

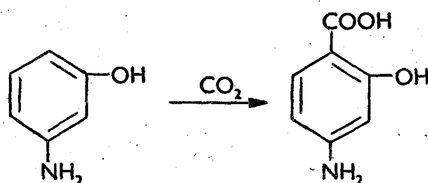
Pamisyl. Para-Pas. Parasal. Pasalicyl. Propasa. PAS. Kwas 4-amino-2-hydroksybenzoesowy. (FP III).

$C_7H_7NO_3$



Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek bez zapachu albo o słabym zapachu octu. Rozpuszcza się w wodzie (1:1000), łatwo w alkoholu. Nasycony roztwór wodny jest kwaśny (pH 3,2 do 3,7). Na powietrzu i na świetle ciemnieje. Temp. topn. 142—145°.

Otrzymuje się go wieloma metodami, na przykład po wprowadzeniu grupy karboksylowej do m-aminofenolu za pomocą metody Kolbe:



Jest on specyficznym lekiem przeciwgruźliczym. Po zastosowaniu u chorych na gruźlicę powoduje bardzo szybki spadek temperatury ciała, obniżenie szybkości opadu krwi (odczynu Biernackiego) oraz polepszenie się ogólnego samopoczucia chorego. Jest on mniej czynny od większości tuberkulostatyków, mała jego toksyczność pozwala jednak na stosowanie dużych dawek, należy więc do czołowych leków przeciwgruźliczych.

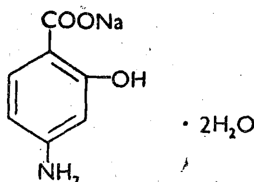
Ujemną stroną PASu jest jego łatwy rozkład: ogrzany do temp. 145° ulega dekarboksylacji — oddaje cząsteczkę dwutlenku węgla i zamienia się w m-aminofenol, związek pozbawiony działania tuberkulostatycznego, działający trująco. Kwasu tego i jego soli nie można sterylizować przez ogrzewanie.

Z ustroju kwas p-aminosalicylowy wydala się szybko, co utrudnia leczenie nim: dla utrzymania potrzebnego stężenia we krwi konieczne jest ciągłe podawanie dużych dawek.

Jest to związek trudno rozpuszczalny w wodzie, ma odczyn kwaśny, wskutek tego drażni błonę śluzową żołądka. Dla uniknięcia tego działania obok wolnego kwasu stosowane są także jego sole, do których należą:

SÓL SODOWA KWASU p-AMINOSALICYLOWEGO — *NATRIUM p-AMINOSALICYLICUM*

Pasalicylan sodowy. *Natrium pasalicylicum*. Pasalon. Pamisyl Sodium. Para-Pas Sodium. Parasal Sodium. Pasara Sodium. Pasem Sodium.

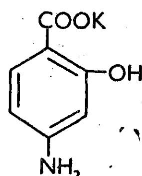



$C_7H_6NO_3Na \cdot 2H_2O$

Białe lub żółtawobiałe kryształy bez zapachu, o słodkawym słabo chłodzącym smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w 30 częściach spirytusu, prawie nie rozpuszcza się w chloroformie i eterze. Podaje się go doustnie w dawce 12 g dziennie w trzech porcjach.

SÓL POTASOWA KWASU p-AMINOSALICYLOWEGO — *KALIUM p-AMINOSALICYLICUM*

Paskalium. Parasal Potassium.

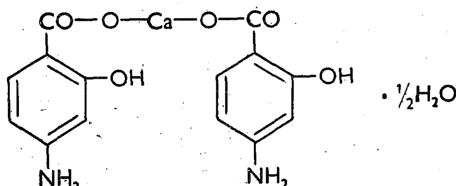



$C_7H_6NO_3K$

Wolny kwas p-aminosalicylowy tak samo jak i jego sól sodowa w stosunkowo wielu przypadkach przy zastosowaniu doustnym powodują wystąpienie zaburzeń w przewodzie pokarmowym. Sól potasowa ma mniej tych działań ubocznych. Gospodarka elektrolitowa w przewodzie pokarmowym nie ulega widocznym zmianom. Poziom leku we krwi również jest wyższy. Podaje się go doustnie w dawce 12 g dziennie, podzielonej na 3—4 razy.

SÓL WAPNIOWA KWASU p-AMINOSALICYLOWEGO — *CALCIUM p-AMINOSALICYLICUM*

Pasara Calcium. Calcium p-aminosalicylate.




$C_{14}H_{12}N_2O_6Ca \cdot {}^1/_2H_2O$

Białe lub kremowe kryształy albo proszek bez zapachu o alkalicznym słabo słodkawo-gorzkim smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, trudno w alkoholu. Sól ta jest nieco higroskopijna. Jej roztwory ulegają powoli rozkładowi i przyjmują ciemne zabarwienie.

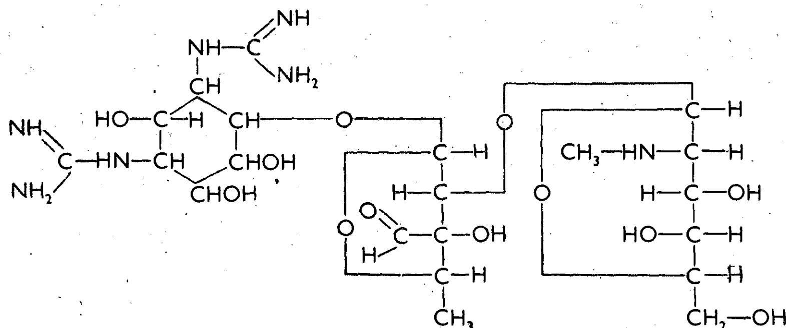
Stosowana jest tak samo jak sól sodowa, zwłaszcza u pacjentów, którym nie można podawać jonów sodowych. Podaje się ją doustnie w dawce 12 do 15 g dziennie.

6. ANTYBIOTYKI

Do antybiotyków stosowanych w leczeniu gruźlicy należą:

STREPTOMYCYNA — *STREPTOMYCINUM*

N-metylo-1-glikozoamidylostreptozydostreptydyna. (FP III).

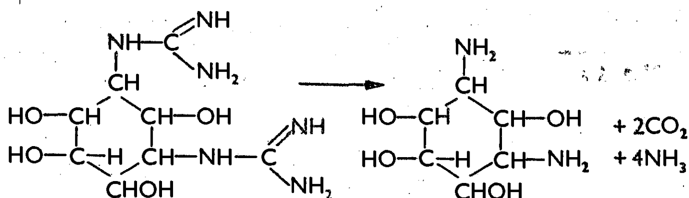


$C_{21}H_{39}N_7O_{12}$

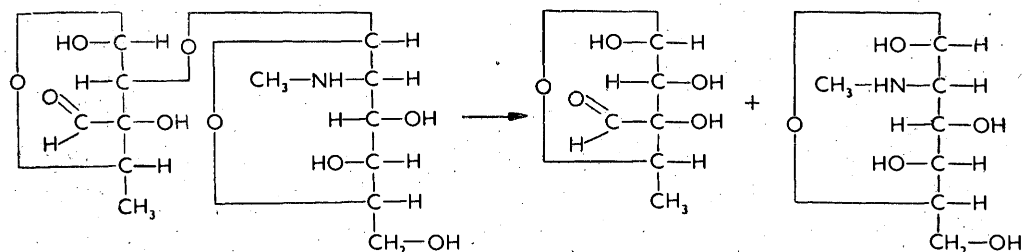
Biały lub żółty do żółtobrunatnego higroskopijny proszek. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i w fizjologicznym roztworze soli.

Streptomycyna gotowana kilka minut z 0,1 n roztworem NaOH, następnie zadana kilkoma kroplami $FeCl_3$ wobec nadmiaru kwasu solnego daje zabarwienie fioletowe.

Jest to produkt przemiany materii grzyba *Streptomyces griseus,* należącego do rodziny *Actinomycetes.* Antybiotyk ten wyodrębniony został w r. 1944 przez Selmana i Waksmana. Należy do grupy wielocukrów. Jego budowę chemiczną wyjaśnił Chain na podstawie następujących reakcji: pod działaniem kwasu streptomycyna ulega hydrolizie dając dwa produkty: streptydynę i streptobiozaminę. Streptydyna zawiera w swojej cząsteczce dwie grupy guanidynowe, umieszczone w pierścieniu w pozycji *meta* względem siebie. Poddana dalszej hydrolizie w środowisku alkalicznym rozpada się do amoniaku, dwutlenku węgla i streptaminy (która jest pochodną inozytu), a zatem jest ona 1,3-dwuguanidynoinozytem względnie 1,3-dwuguanidyno-2,4,5,6-czterohydroksycykloheksanem:



S t r e p t o b i o z a m i n a — drugi produkt hydrolizy streptomycyny jest dwucukrem. W dalszej hydrolizie daje ona streptozę — metylopentozę o rozgałęzionym łańcuchu oraz N-metyloglikozoaminę:



Streptomycynę otrzymuje się z hodowli *Streptomyces griseus* analogicznie do penicyliny z hodowli *Penicillium notatum*. Warunki hodowli są tu podobne.

Siłę działania streptomycyny oznacza się za pomocą biologicznego miareczkowania metodą Oxford lub Heatleya w sposób analogiczny jak przy penicylinie.

Wartość leczniczą streptomycyny wyrażano początkowo w jednostkach S od nazwiska Selmana. Obecnie w celu zapewnienia jednolitości wyników przyjęto, że 1 g streptomycyny równoważy 1 000 000 jednostek S, czyli jednostką streptomycyny jest 1 μg czystego antybiotyku.

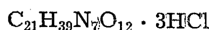
Streptomycyna bardzo łatwo rozpuszcza się w wodzie, nie rozpuszcza się natomiast w eterze, acetonie, chloroformie. W obecności kwasów ulega redukcji. Glikoza hamuje jej biologiczne działanie. Na wpływy temperatury jest ona mniej wrażliwa niż penicylina. W temperaturze 23° może być przechowywana bez straty na wartości w ciągu 2 miesięcy. Aktywność penicyliny, przechowywanej w podobnych warunkach, zmniejsza się do połowy już po 2 tygodniach.

Streptomycyna jest szeroko stosowana w lecznictwie. Działa ona bakteriostatycznie na bakterie Gram-ujemne. Drobnoustroje wrażliwe na streptomycynę nie są na ogół wrażliwe na działanie penicyliny. Tak samo jak po penicylinie spotykamy się tutaj z łatwym przyzwyczajaniem się bakterii do działania streptomycyny. Należy więc od razu stosować duże dawki tego leku. Streptomycynę podaje się przeważnie w postaci zastrzyków domięśniowych lub podskórnych. Bardzo słabo wchłania się

z przewodu pokarmowego. Stosuje się ją w leczeniu gruźlicy płuc oraz w gruźliczym zapaleniu opon mózgowych.

Streptomycyna ma charakter zasadowy, daje z kwasami sole.

CHLOROWODOREK STREPTOMYCYNY — *STREPTOMYCINUM HYDROCHLORICUM*


$C_{21}H_{39}N_7O_{12} \cdot 3HCl$

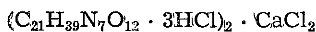
Biała substancja bez zapachu lub o słabym zapachu. Smak ma lekko gorzki. Rozpuszcza się łatwo w wodzie. Prawie nie rozpuszcza się w spirytusie, chloroformie i eterze.

SIARCZAN STREPTOMYCYNY — *STREPTOMYCINUM SULFURICUM*


$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$

Biały lub prawie biały proszek bez zapachu, albo o bardzo słabym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo słabo w alkoholu. Roztwór wodny zawierający 0,2 g streptomycyny w 1 ml jest kwaśny lub prawie obojętny (pH 4,5 do 7). Lek ten jest higroskopijny, ale trwały na powietrzu i świetle.

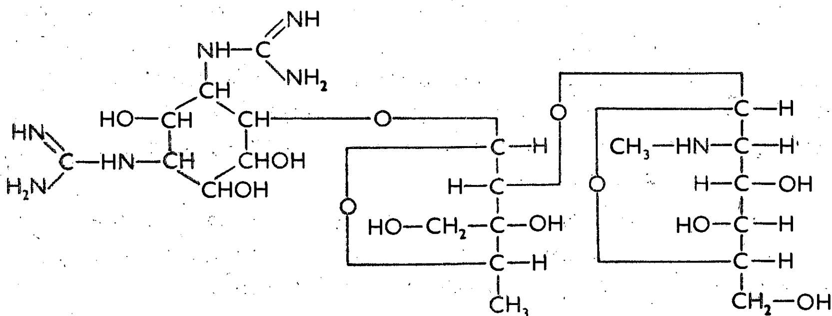
STREPTOMYCYNA Z CHLORKIEM WAPNIOWYM — *STREPTOMYCIN ET CALCII CHLORIDUM*


$(C_{21}H_{39}N_7O_{12} \cdot 3HCl)_2 \cdot CaCl_2$

Biała substancja bez zapachu lub o słabym zapachu, smak ma lekko gorzki. Łatwo rozpuszcza się w wodzie. Jest trwała w temperaturze pokojowej w zamkniętych naczyniach przez okres 1 roku.

Do cech ujemnych streptomycyny należy jej działanie toksyczne, objawiające się zaburzeniami słuchu.

DWUHYDROSTREPTOMYCYNA — *DIHYDROSTREPTOMYCINUM*



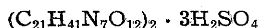

$C_{21}H_{41}N_7O_{12}$

Antybiotyk ten otrzymuje się przez redukcję wodorem streptomycyny wobec palladu, platyny lub niklu Raneya.

Dwuhydrostreptomycyna w mniejszym stopniu wywołuje zjawisko oporności u bakterii. Ma być mniej toksyczna od streptomycyny. Winna ona zawierać nie mniej niż 600 j. o. w 1 mg.

W lecznictwie stosuje się ją w postaci soli, do których należy:

SIARCZAN DWUHYDROSTREPTOMYCYNY — *DIHYDROSTREPTOMYCINUM SULFURICUM*

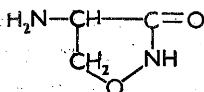

$(C_{21}H_{41}N_7O_{12})_2 \cdot 3H_2SO_4$

Biały proszek bez zapachu o słabo gorzkim smaku. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo słabo w alkoholu. 20% roztwór wodny jest słabo kwaśny lub prawie obojętny (pH 4,5 do 7,0). Jest higroskopijny, lecz nie zmienia się na świetle i powietrzu.

Siarczan dwuhydrostreptomycyny może być podawany tylko domięśniowo, nie należy go podawać dożylnie.

CYKLOSERYNA — *CYCLOSERIN*

Seromycin. Oxamycin. d-4-Amino-3-izoksazolidinon.




$C_3H_6N_2O_2$

Bezbarwna krystaliczna substancja o temp. topn. 154 — 155°, o charakterze amfoterycznym. Dobrze rozpuszcza się w wodzie. Trwała w temperaturze pokojowej. Może być ogrzana bez rozkładu do 100° w ciągu krótkiego czasu. Ogrzana z wodą traci swoje działanie. W roztworze kwaśnym nie jest trwała, w roztworze alkalicznym jest stosunkowo trwała.

Antybiotyk wyodrębniony z hodowli *Streptomyces orchidaceus* lub *Streptomyces garyphalus*. Ma szeroki zasięg aktywności przeciwbakteryjnej *in vitro*, wstrzymując wzrost bakterii tak Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych. Na *Mycobacterium tuberculosis* działa *in vivo* znacznie silniej aniżeli *in vitro*. Stosuje się go w zakażeniach dróg moczowych i w leczeniu gruźlicy. Cykloserynę podaje się doustnie. Stosowana może być tylko w szpitalach ze względu na swą stosunkowo silną toksyczność. Przeciętna dawka wynosi 250 mg dziennie.

VIOMYCIN

Vinactane. Viocin. Siarczan wiomycyny.

Biały lub lekkożółty proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, bardzo trudno w alkoholu. 1% wodny roztwór jest kwaśny lub prawie obojętny (pH 4,5 do 7). Jest lekko higroskopijny.

Antybiotyk wyodrębniony z hodowli *Streptomyces puniceus*. Jest to lek przeciwgruźliczy czynny w zakażeniach prątkami wrażliwymi na streptomycynę jak i opornych na jej działanie. Działa też na prątki wrażliwe i oporne na działanie hydrazydu izonikotynowego.

Podaje się go domięśniowo w dawce 2 g co 3 dni w dwóch zastrzykach w odstępie 12 godzin. Podany doustnie nie działa. Jest to lek toksyczny, może wywołać uszkodzenie nerek.

E. LEKI PRZECIWMALARYCZNE

Zarazki malarii — *Plasmodia* — należą do pierwotniaków. Zależnie od rodzaju zarazka malaria występuje w kilku postaciach:

Malaria tertiana (Plasmodium vivax) — atak co 48 godzin.

Malaria quartana (Plasmodium malariae) — atak co 72 godziny.

Malaria tropica (Plasmodium immaculatum seu falciparum) o nieregularnych atakach w ciągu 20—56 godzin.

Przenosicielem malarii jest komar *Anopheles*. Zarazki malarii przedostają się do krwi człowieka na skutek ukłucia przez zarażoną samicę komara. Zarazki te — sporozoity — po inkubacji przedostają się do wnętrza erytrocytów i tam rozmnażają się bezpłciowo. Po pewnym czasie czerwone ciałka krwi ulegają pęknięciu i powstałe w nich schizonty dostają się do krwi. Rozpad czerwonych ciałek związany jest z charakterystycznym napadem gorączki. Następnie, po upływie około godziny, nowe erytrocyty są zakażane przez schizonty. Obok postaci bezpłciowych pasożyta — schizontów — powstają też we krwi gamety — postacie przeznaczone dla rozwoju płciowego. Rozwój płciowy może się odbywać w ciele komara. Gamety z krwią chorego na malarię przedostają się do żołądka komara i tu następuje kopulacja — zapłodnienie. Z zapłodnionych makrogamet rozwija się ookineta, która wnika w ściankę żołądka i przekształca się w oocystę i dzieli się na sporoplasty. Te z kolei po pewnym czasie rozpadają się na liczne zarodniki w kształcie sierpa — sporozoity, które poprzez gruczoły ślinowe komara (przy następnym ukłuciu) przedostają się do człowieka.

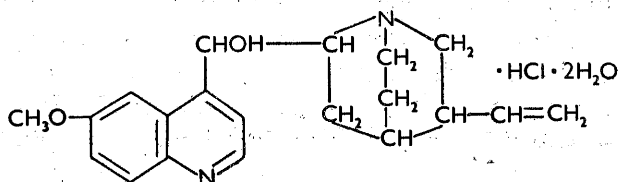
W leczeniu malarii znalazły zastosowanie leki z następujących grup chemicznych:

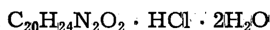
1. CHININA I JEJ POCHODNE

Najstarszym lekiem przeciwmalarycznym jest chinina, alkaloid kory chinowej, wyodrębniony przez Pelletier i Caventou w r. 1827. W lecznictwie chinina ma szerokie zastosowanie w postaci wielu soli, do których należą:

CHLOROWODOREK CHININY — *CHININUM HYDROCHLORICUM*

Chinini hydrochloridum. Chininum muriaticum. (FP III).




$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

Białe, bezwonne, igiełkowate kryształy o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w około 30 częściach wody, w 1 części wody wrzącej, w 2 częściach spirytusu, w 1,5 części chloroformu i w 9 częściach gliceryny. Trudno rozpuszcza się w eterze.

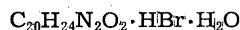
DWUCHLOROWODOREK CHININY — *CHININUM DIHYDROCHLORICUM*


$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$

Biały albo prawie biały proszek bez zapachu o silnie gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 0,5 części wody, w 14 częściach alkoholu.

BROMOWODOREK CHININY — *CHININUM HYDROBROMICUM*

Chinini hydrobromidum. Chininum bromatum.

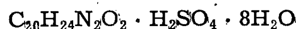

$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot HBr \cdot H_2O$

Białe, jedwabiste, igiełkowate kryształy bez zapachu, o gorzkim smaku.

Rozpuszcza się w 50 częściach wody, bardzo łatwo w wodzie gorącej i w spirytusie. Łatwo ulega rozpuszczeniu w chloroformie i glicerynie oraz w 20 częściach eteru.

SIARCZAN CHININY — *CHININUM SULFURICUM*

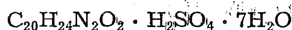
Chinini sulfas. (FP III).


$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 8H_2O$

Białe, drobne, igiełkowate kryształy bez zapachu, o gorzkim smaku. Preparat na powietrzu łatwo wietrzeje. Rozpuszcza się w 800 częściach wody, w 25 częściach wody wrzącej, w 100 częściach spirytusu, w 6 częściach spirytusu wrzącego, trudno rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

Wodne roztwory siarczanu chininy są lewoskrętne (odróżnienie od siarczanu chinidyny).

KWAŚNY SIARCZAN CHININY — *CHININUM BISULFURICUM*



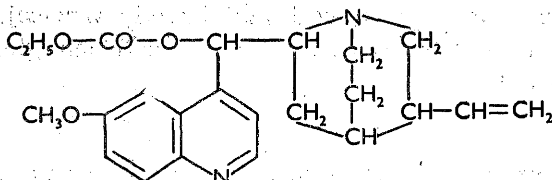
$C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 7H_2O$

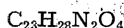
Bezbarwny lub lekkożółty krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku silnie gorzkim. W suchym powietrzu wietrzeje. Rozpuszcza się w 8 częściach wody i w 50 częściach alkoholu.

Ujemną stroną chininy i jej soli jest gorzki smak. Dla usunięcia go przeprowadzono estryfikację grupy wodorotlenowej chininy. Należą tu:

ETYLOWĘGLAN CHININY — *CHININUM AETHYLCARBONICUM*

Euchinin.



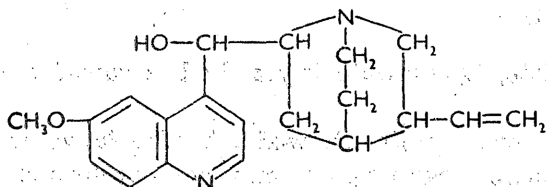


$C_{23}H_{28}N_2O_4$

Białe igiełkowate kryształy bez zapachu, o słabo gorzkim smaku. Bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo w spirytusie, eterze, chloroformie i rozcieńczonych kwasach. Temp. topn. 90—92°. Daje reakcje te same co chinina. Odróżnia się tym, że daje jeszcze reakcję jodoformową.

OPTOCHINA

Etylodwuhydrokupreina.





$C_{21}H_{28}N_2O_2$

Chinina jest najstarszym lekiem stosowanym w leczeniu malarii. Jej działanie jednakże ogranicza się do leczenia objawów tej choroby. Niszczy ona wprawdzie zarazki malarii, lecz tylko ich bezpłciowe postacie, nie działając wcale na postacie płciowe. Wskutek tego chinina nie działa zapobiegawczo, ponieważ postacie płciowe zarazków dostają się do przewodu pokarmowego komara, gdzie następuje dalszy ich rozwój i ewentualne dalsze zakażanie ludzi. Szukano więc leku działającego na postacie płciowe. Próby zapoczątkowane przez Ehrlicha doprowadziły do wprowadzenia do lecznictwa szeregu syntetycznych leków przeciwmalarycznych. Pierwszą pochodną tego szeregu jest plazmochina, otrzymana i wprowadzona do lecznictwa przez Schulemanna i Roehla w r. 1926.

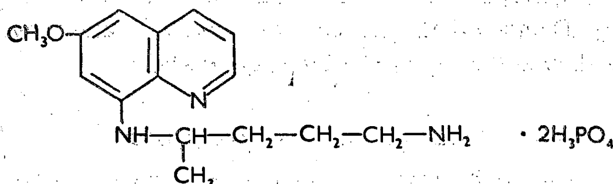
Syntetyczne środki przeciwmalaryczne, używane obecnie w lecznictwie, należą do kilku grup chemicznych.

2. POCHODNE CHINOLINY

Tu należą:

FOSFORAN PRYMACHINY — *PRIMAQUINE PHOSPHATE*

Dwufosforan 8-(4-amino-1-metylobutyloamino)-6-metoksychinoliny.





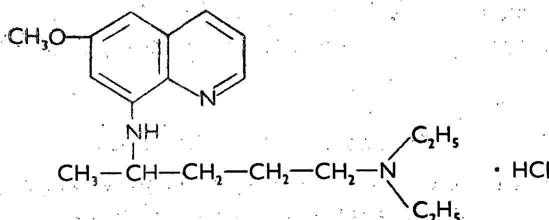
$C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$

Wśród pochodnych chinoliny należy do leków o najkorzystniejszym współczynniku chemoterapeutycznym. Stosowany jest w leczeniu trzeciaczki i czwartaczki. Podaje się go doustnie w dawce 26,3 mg w ciągu 14 dni.

Przekształcenie aminy pierwszorzędowej u prymachiny w aminy drugo- względnie trzeciorzędowe osłabia czynność przeciwmalaryczną. Do tych pochodnych należą:

PLAZMOCHINA — *PLASMOQUIN*

Praechin. Chlorowodorek 6-metoksy-8-(1-metylo-4-dwuetyloamino)-butyloaminochinoliny.

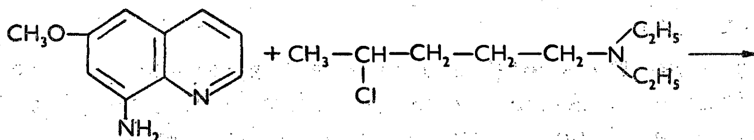


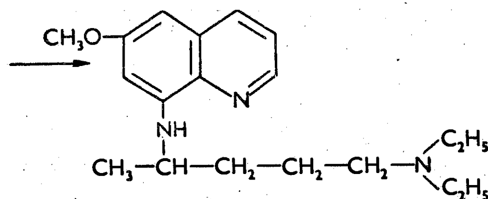


$C_{19}H_{29}N_3O \cdot HCl$

Żółtoczerwony krystaliczny proszek. Rozpuszcza się w wodzie i spirytusie. Stężony kwas siarkowy rozpuszcza go dając żółte zabarwienie.

Związek ten otrzymuje się przez kondensację 6-metoksy-8-aminochinoliny z 1-dwuetyloamino-4-chloropentanem:

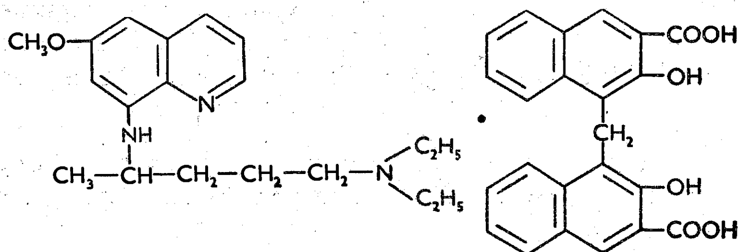


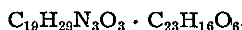


Jest to lek o działaniu 60-krotnie silniejszym od chininy w leczeniu zimnicy ptasiej. Działa on na postacie płciowe — gametocyty. Podaje się go doustnie w dawce 0,01 g na 10 kg wagi ciała.

PAMACHINA — *PAMAQUINE*

8-(4-Dwuetyloamino-1-metylobutyloamino)-6-metoksychinolina połączona z kwasem 2,2'-dwuhydroksy-1,1'-dwunaftylometano-3,3'-dwukarboksylowym.




$C_{19}H_{29}N_3O_3 \cdot C_{23}H_{16}O_6$

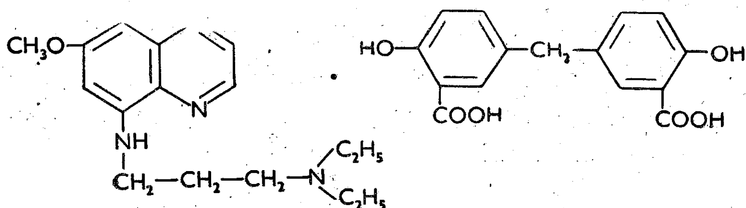
Żółty lub pomarańczowożółty krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w wodzie, nie rozpuszcza się w acetonie.

Do charakterystycznych reakcji należy reakcja z kwasem siarkowym i formaliną — powstaje zielone zabarwienie.

Stosuje się tak samo jak plazmochinę. Podaje się doustnie w dawce 0,03 do 0,06 g dziennie.

PLAZMOCYD — *PLASMOCIDUM*

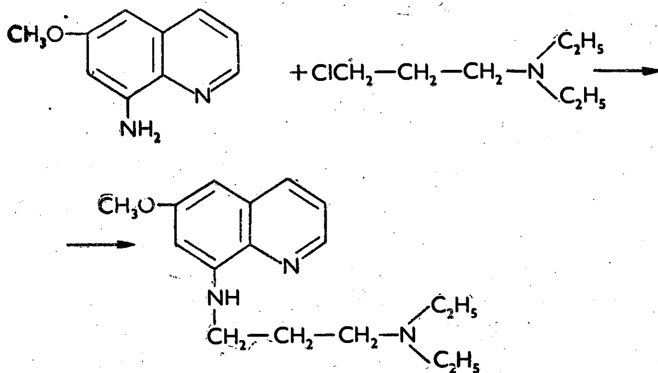
Antymalarine B. 6-Metoksy-8-dwuetyloaminopropyloaminochinolina połączona z kwasem metyleno-bis-salicylowym.




$C_{17}H_{25}N_3O \cdot C_{15}H_{12}O_6$

Pomarańczowożółty krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słabo gorzkim. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, eterze, benzenie. Trudno rozpuszcza się w alkoholu, nieco lepiej w alkoholu wrzącym.

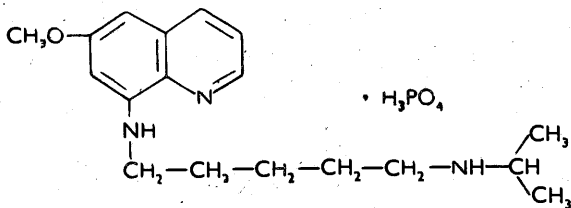
Otrzymuje się go przez kondensację 6-metoksy-8-aminochinoliny z dwuetyloaminochloropropanem:

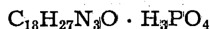


Podaje się go drogą doustną w dawce 0,15 g w ciągu doby (3 dni w tygodniu).

PENTACHINA — *PENTAQUINE*

Fosforan 6-metoksy-8-(5-izopropyloaminopentyloamino)-chinoliny.





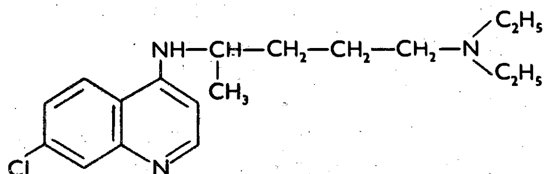
$C_{18}H_{27}N_3O \cdot H_3PO_4$

Żółty krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 25 częściach wody, prawie nie rozpuszcza się w alkoholu, chloroformie i eterze. Temp. topn. 188 — 192°.

Działanie pentachiny zaznacza się na postaciach bezpłciowych — schizontach. Działa ona jednak szkodliwie na krążenie. Podaje się doustnie w dawce 0,10 g dziennie.

CHLOROCHINA — *CHLOROQUINE*

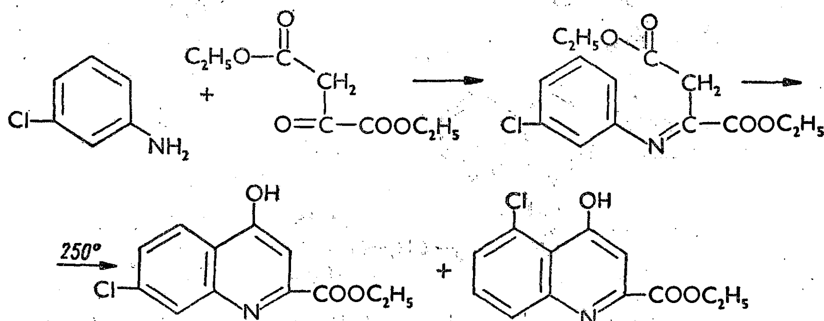
Aralen. 7-Chloro-4-(4-dwumetyloamino-1-metylobutyloamino)-chinolina.



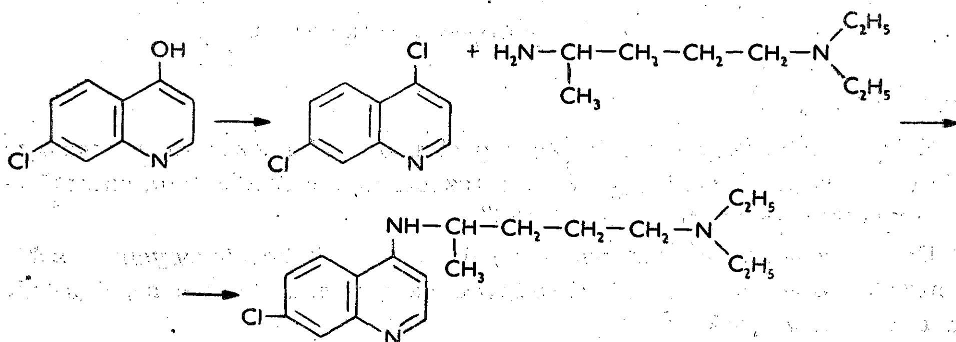


$C_{18}H_{26}N_3Cl$

Otrzymuje się ją z 3-chloroaniliny, którą kondensuje się z estrem etylowym kwasu etoksyoksalilooctowego w środowisku kwasu octowego lodowatego i w temp. 45°. Powstała zasada Schiffa ulega następnie cyklizacji w wysokowrzącym rozpuszczalniku (np. eter dwufenylowy o temp. wrzenia 250°):



Z otrzymanej mieszaniny izomerów wyodrębnia się pochodną 7-chloro. Hydroliza kwaśna prowadzi do otrzymania wolnej grupy karboksylowej w pozycji 2, którą następnie przez ogrzewanie w eterze dwufenylowym w temp. 240° dekarboksyluje się. W wyniku tej reakcji otrzymuje się 7-chloro-4-hydroksychinolinę, która poddana działaniu tlenochlorku fosforu daje 4,7-dwuchlorochinolinę. Pochodna ta, kondensowana z 5-dwuetyloamino-2-aminopentanem daje chlorochinę:



Jest to lek mało toksyczny. Wywiera działanie na postacie bezpłciowe zarazków. Chlorochinę stosuje się w postaci soli:

FOSFORAN CHLOROCHINY — *CHLOROQUINE PHOSPHATE*

Fosforan aralenu. Dwufosforan 7-chloro-4-(4-dwuetyloamino-1-metylobutyloamino)--chinoliny.

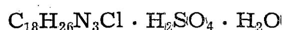

$C_{18}H_{26}N_3Cl \cdot 2H_3PO_4$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie, nie rozpuszcza się w alkoholu. Wodne roztwory są kwaśne (pH około 4,5).

Podaje się go zwykle doustnie przed lub po posiłku. Dawka podawana w ciągu trzech dni wynosi 2,5 g. W przypadku nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego podaje się go dożylnie.

SIARCZAN CHLOROCHINY — *CHLOROQUINE SULFATE*

Nivaquine. Resoquine. Siarczan 7-chloro-4-(4-dwuetyloamino-1-metylobutyloamino)-chinoliny.


$C_{18}H_{26}N_3Cl \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$

Biały lub prawie biały krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 3 częściach wody. Nie rozpuszcza się w alkoholu, słabo w eterze i chloroformie.

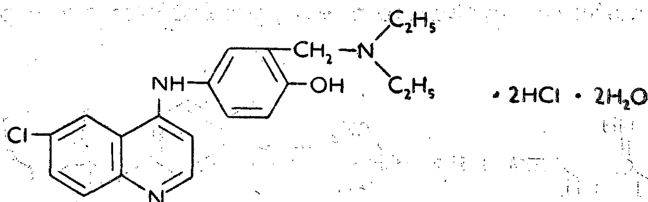
Podaje się go doustnie w dawce 0,8 g.

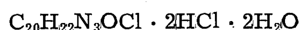
Chlorochina i jej sole mają również działanie przeciwreumatyczne. Efekt ich działania występuje jednak dopiero po długotrwałym podawaniu (6 do 12 tygodni). Leki te działają nie tylko chemoterapeutycznie, lecz działają też na przemianę materii, co powoduje zatrzymanie lub cofnięcie zmian chorobowych tkanki łącznej w stawach. Chlorochina ma blokować pewne fermenty i przez to umożliwia lepsze zaopatrzenie tkanek w trójfosforan adenozyny. Podaje się ją w reumatyzmie stawowym, zwłaszcza chronicznym (*polyarthritis* i *spondylitis*) w dawce 0,45 g dziennie (po kolacji).

Chlorochina magazynuje się w wątrobie. Nie należy przeto podawać jej przy chorej wątrobie.

CHLOWODOREK AMODIACHINY — *AMODIAQUINE HYDROCHLORIDE*

Camoquin hydrochloride. Dwuchlorowodorek 4-(7-chloro-4-chinoliloamino)-α-dwuetyloamino-orto-krezolu. Dwuchlorowodorek 7-chloro-4-(3'-dwuetyloaminometylo-4'-hydroksyanilino)-chinoliny.




$C_{20}H_{22}N_3OCl \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

Żółty proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w wodzie, słabo w alkoholu. 1% wodny roztwór jest kwaśny (pH 4 do 4,8).

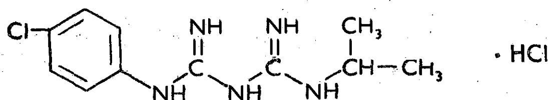
Podaje się go doustnie w dawce 400 do 600 mg jednorazowo.

3. POCHODNE GUANIDYNY

Do pochodnych tego szeregu należą:

PROGUANIL

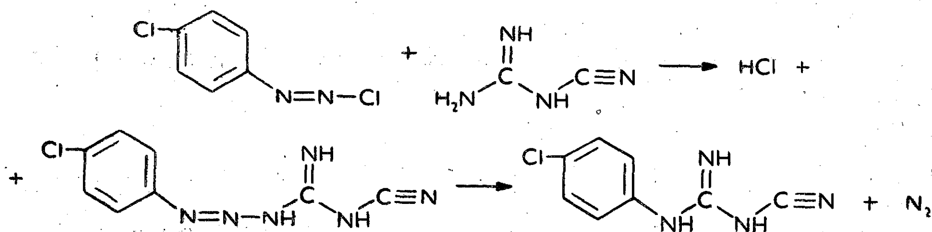
Bigumal. Chloroguanide. Guanatol. Paludrin. Proguanil. Chlorowodorek N_1--(p-chlorofenylo)-N_5-izopropylodwuguanidyny.



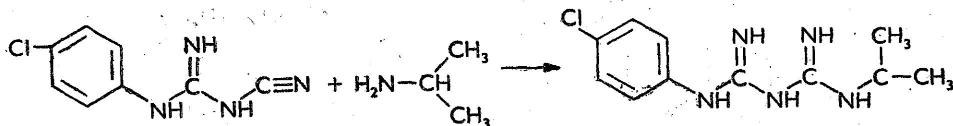
$C_{11}H_{16}N_5Cl \cdot HCl$

Bezbarwne drobne kryształki lub krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Trudno rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w alkoholu, bardzo trudno w chloroformie i eterze. Temp. topn. 248 — 250°.

Otrzymuje się go z p-chloroaniliny którą dwuazuje się, a następnie sprzęga się z dwucyjanodwuamidem. W obecności acetonu w środowisku kwaśnym w temp. 30° następuje odczepienie cząsteczki azotu i przejście w p-chlorofenylodwucyjanodwuamid:



Otrzymany p-chlorofenylodwucyjanodwuamid ogrzewany z izopropyloaminą w obecności soli cynku lub miedzi, przekształca się w proguanil:



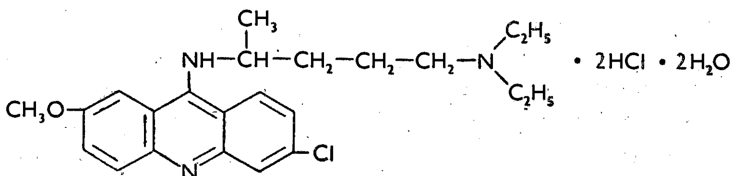
Jest to doskonały środek leczniczy i zapobiegawczy w zakażeniach *Plasmodium falciparum* i *Plasmodium vivax*. Podaje się go w dawce 0,3 do 0,6 g dziennie w ciągu 12 dni.

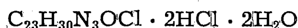
4. POCHODNE AKRYDYNY

Przedstawicielem tej grupy leków przeciwmalarycznych jest:

ATEBRYNA — *ATEBRINUM*

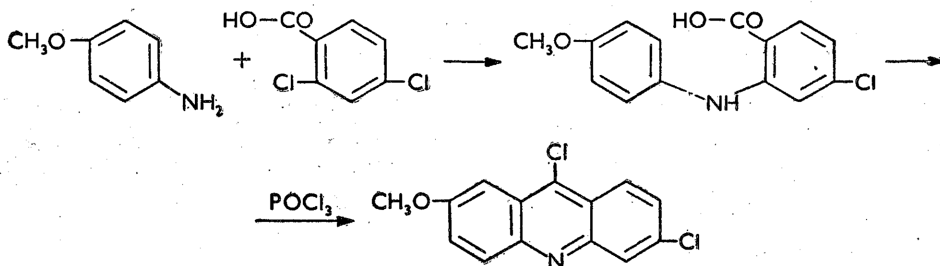
Atabrine. Acrichinum. Chinakryna. Quinacrine. Mepakryna. Dwuchlorowodorek 3-chloro-9-(4'-dwuetyloamino-1-metylobutyloamino)-7-metoksyakrydyny.




$C_{23}H_{30}N_3OCl \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$

Złotożółty drobnokrystaliczny proszek bez zapachu, o smaku słabo gorzkim. Rozpuszcza się w 35 częściach wody, trudno w spirytusie i chloroformie, nie rozpuszcza się w eterze i benzenie. Na świetle ulega zmianom i dlatego należy ją przechowywać w dobrze zamkniętych naczyniach bez dostępu światła. Roztwory wodne wykazują zieloną fluorescencję. 1% wodny roztwór ma odczyn kwaśny (pH około 4,5).

Otrzymuje się ją przez ogrzewanie p-anizydyny z kwasem 2,4-dwuchlorobenzoesowym w środowisku alkalicznym w obecności miedzi jako katalizatora. Powstały kwas metoksychlorodwufenyloaminokarboksylowy ogrzewany z tlenochlorkiem fosforu zamyka pierścień i przechodzi w 2-metoksy-6,9-dwuchloroakrydynę:



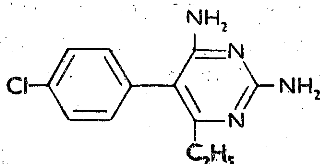
Otrzymana pochodna kondensowana z 1-dwuetyloamino-4-aminopentanem w stopionym bezwodnym fenolu daje atebrynę, lek o silnym działaniu na postacie bezpłciowe zarazków.

Podaje się ją doustnie w dawce 200 mg razem z 1 g wodorowęglanu sodowego. Po każdej dawce atebryny należy podać 200 do 300 ml wody.

5. INNE POCHODNE

PIRYMETAMINA

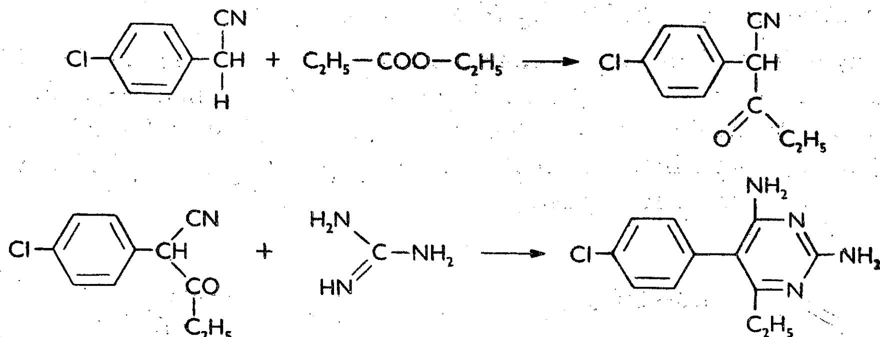
Daraprim. Malocid. 2,4-Dwuamino-5-p-chlorofenylo-6-etylopirymidyna.



$C_{12}H_{13}N_4Cl$

Biały krystaliczny proszek bez smaku. Rozpuszcza się w gorącym rozcieńczonym kwasie siarkowym, słabo rozpuszcza się w wodzie oraz w większości organicznych rozpuszczalników. Temp. topn. 239—242°.

Otrzymuje się ją z chlorku 4-chlorobenzylowego, który działaniem cyjanku potasowego przeprowadza się w odpowiedni cyjanek. Związek ten kondensuje się następnie z propionianem etylowym w etanolu i w obecności etoksylanu sodowego. Otrzymany propionylo-4-chlorofenyloacetonitryl, który w postaci enolowej reaguje z dwuazometanem i tworzy odpowiedni metyloenolowy eter, a ten pod działaniem guanidyny daje pirymetaminę:

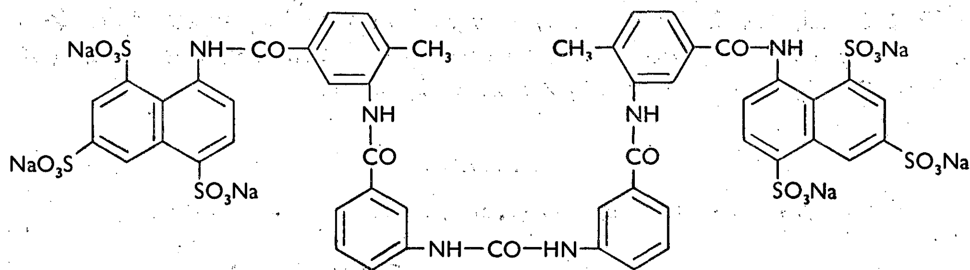


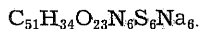
Jest to silny antagonista kwasu foliowego. Jego działanie przeciwmalaryczne polega prawdopodobnie na różnicy pomiędzy gospodarzem a pasożytem w zapotrzebowaniu na kwasy nukleinowe, konieczne do wzrostu komórek. Podaje się go doustnie w dawce 25 mg tygodniowo.

F. INNE CHEMOTERAPEUTYKI

SURAMIN

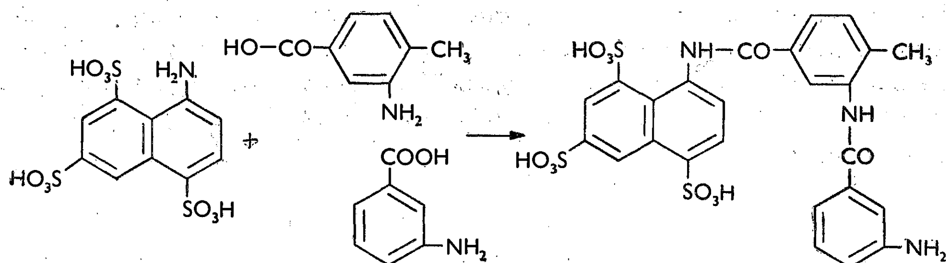
Bayer 205. Fourneau 309. Germanin. Naganol. Moranyl. Symetryczny mocznik soli sodowej kwasu m-aminobenzoilo-m-amino-p-toluilo-1-naftyloamino-4,6,8-trójsulfonowego.



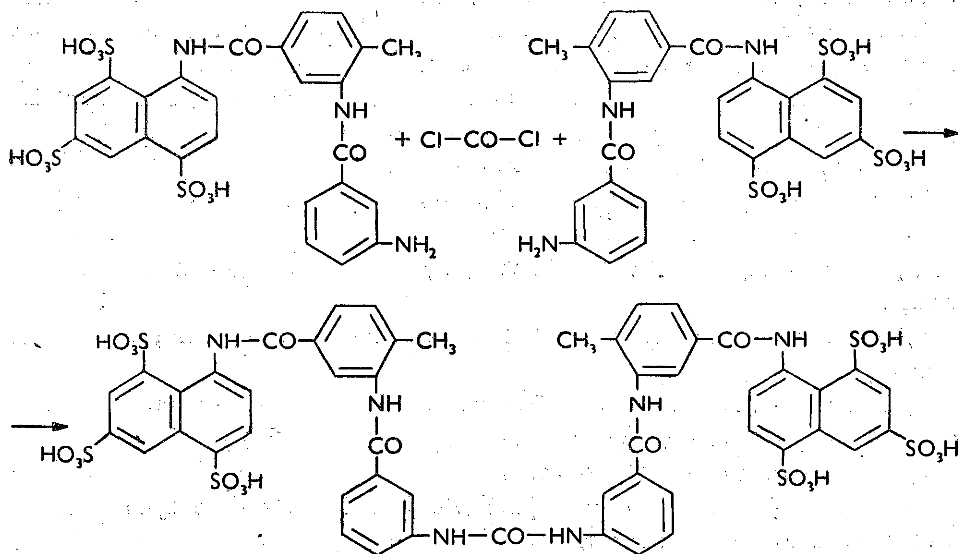

$C_{51}H_{34}O_{23}N_6S_6Na_6$.

Biały lub lekkoszary proszek bez zapachu o smaku ługowatym lekko gorzkim. Rozpuszcza się w 1 części wody i w roztworach soli. Prawie nie rozpuszcza się w spirytusie 95°, nie rozpuszcza się w eterze, chloroformie i benzenie.

Związek ten otrzymuje się przez kondensację kwasu 1-naftyloamino--4,6,8-trójsulfonowego z kwasami m-amino-p-metylobenzoesowym i m-aminobenzoesowym:



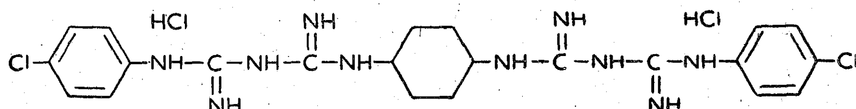
Otrzymany produkt kondensuje się następnie z fosgenem:



Jest to lek trypanozomobójczy o wysokim współczynniku chemoterapeutycznym (1 : 360). Podaje się go dożylnie w dawce 0,02 g na kg jako lek profilaktyczny co najmniej 2 razy w tygodniu.

HIBITANE

1,6-bis-4'-Chlorofenylodwuguanidynoheksan. Chlorhexidine.



$C_{22}H_{30}N_{10}Cl_2$

Związek silnie zasadowy o temp. topn. 134°. Chlorowodorek tego związku rozpuszcza się w wodzie w ilości 0,06%, a octan w około 1,9%. Octan jest stosowany w lecznictwie pod nazwą Hibitane.

Jest to lek bakteriostatyczny, działający zarówno na drobnoustroje Gram-dodatnie, jak i na Gram-ujemne. Może być podawany z penicyliną, chlorotetracykliną i chloramfenikolem. Nie działa na spory bakteryjne, nie daje szczepów opornych. Toksyczność produktu podanego *per os* jest bardzo słaba. Rany zakażone *Streptococcus haemolyticus* po tym leku goją się szybko.

XXIV. LEKI PRZECIWROBACZE

W przewodzie pokarmowym człowieka często znajdują się robaki pasożytnicze. Wywołują zaburzenia chorobowe. Leki służące do zwalczania robaków nazywamy przeciwrobaczymi — *anthelminthica*. Zależnie od działania wywieranego na te robaki leki te można podzielić na:

1. Środki wypędzające robaki. Nie zabijają one robaków, lecz wypędzają je z jelit. Leki te objęte są nazwą *Vermifuga*.

2. Środki zabijające robaki — *Vermicida*.

Do najczęściej spotykanych u człowieka robaków należą:

1) Obleńce — *Nematodes*.

Są to zwierzęta rozdzielnopłciowe, żyjące przeważnie w jelitach. Do nich należą:

a) Rodzina glistowatych — *Ascaridae* (*Ascaris lumbricoides* — glista ludzka).

b) Rodzina owsikowatych — *Oxyuridae* (*Oxyuris vermicularis* — owsik glistowaty, pasożyt końcowego odcinka jelita cienkiego).

2) Taśmowce — *Cestodes*.

Płaskie tasiemkowate robaki jelitowe. Przedstawicielem tych robaków jest *Taenia solium* — soliter.

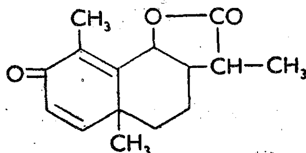
A. LEKI PRZECIW CZERWIOM OBŁYM

Do zwalczania glist medycyna ludowa posługuje się czosnkiem. Preparatem czosnkowym, używanym w lecznictwie, jest ALLISATIN.

Najczęściej stosowanymi lekami w walce z glistami są:

SANTONINA — *SANTONINUM*

(FP III).



$C_{15}H_{18}O_3$

Bezbarwne, błyszczące, krystaliczne płatki bez zapachu o gorzkim smaku. Bardzo trudno rozpuszcza się w wodzie (1 : 5000), lepiej w wodzie wrzącej (1 : 250). Rozpuszcza się w 44 częściach spirytusu, 4 częściach chloroformu, łatwo rozpuszcza się w olejach.

Santonina wykryta została w r. 1830 równocześnie przez Kahlera i Alma w cytwarze, czyli w koszyczkach bylicy rupnika *(Artemisia cinae — Artemisia maritima = Semen contra)*, z którego obecnie otrzymuje się ją przez wyciąganie alkoholem etylowym.

Roztwór santoniny w 50% kwasie siarkowym po ogrzaniu i dodaniu kropli roztworu chlorku żelazowego przybiera zabarwienie krwistoczerwone, przechodzące w fioletowe.

Pod względem farmakodynamicznym santonina jest środkiem przeciwrobaczym.

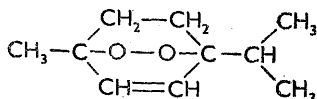
Stosuje się ją przeciwko robakom obłym, zwłaszcza *Ascaris lumbricoides*. Nie zabija ona robaków lecz wypędza je do niższych odcinków jelita, skąd już łatwo można je usunąć za pomocą środków przeczyszczających. Na robaki płaskie santonina nie działa.

Santonina jest laktonem. Otwarcie wiązania laktonowego, np. przez otrzymanie soli sodowej santoniny, prowadzi do zaniku działania przeciwrobaczego. Z przewodu pokarmowego santonina, jako związek bardzo słabo rozpuszczający się w wodzie, nie ulega resorpcji. Jest jednak trucizną. W jelitach może ona ulec częściowemu rozkładowi, polegającemu na otwarciu wiązania laktonowego. Powstały wówczas kwas santoninowy dość łatwo się resorbuje, zachowując działanie santoniny na układ nerwowy. Już w dawce leczniczej (0,025—0,05 g) może ona spowodować wystąpienie objawów zatrucia, charakteryzujących się początkowo krótkotrwałym widzeniem w barwach fiołkowych, a następnie — w dopełniającej barwie żółtej. Działa ona najprawdopodobniej na siatkówkę. Można uniknąć objawów zatrucia wskutek długotrwałego przebywania santoniny

w przewodzie pokarmowym, przez podanie leków przeczyszczających, najlepiej solnych. Nie należy stosować oleju rycynowego, który zwiększa rozpuszczalność santoniny i ułatwia przez to jej resorpcję.

ASKARYDOL

1,4-Peroksydo-p-menten-(2).

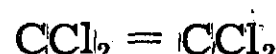


$C_{10}H_{16}O_2$

Askarydol — ciało czynne olejku z komosy meksykańskiej *(Oleum Chenopodii)* jest silną trucizną nerwowo-mięśniową robaków obłych, a również działa trująco na ludzi. Może on spowodować uszkodzenie ucha wewnętrznego.

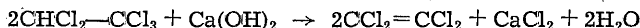
CZTEROCHLOROETYLEN

Aethylenum tetrachloratum. Tetrachloraethylenum. Perchloraethylenum.



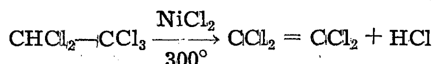
$$CCl_2 = CCl_2$$

Otrzymuje się go z pięciochloroetanu działaniem mleka wapiennego:



$$2CHCl_2{-}CCl_3 + Ca(OH)_2 \rightarrow 2CCl_2{=}CCl_2 + CaCl_2 + 2H_2O$$

Można go również otrzymać przepuszczając pary pięciochloroetanu nad silnie ogrzanym (temp. 300°) węglem aktywowanym lub chlorkiem niklu:



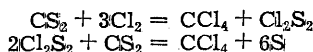
$$CHCl_2{-}CCl_3 \xrightarrow[300^\circ]{NiCl_2} CCl_2 = CCl_2 + HCl$$

Lek przeciwrobaczy stosowany głównie przeciwko glistowatym. Jest mniej toksyczny od czterochlorku węgla.

CZTEROCHLOREK WĘGLA — *CARBONEUM TETRACHLORATUM*

Czterochlorometan. CCl_4.

Otrzymuje się go przepuszczając mieszaninę par dwusiarczku węgla i chloru przez rozżarzone rury porcelanowe. Powstały chlorek siarki usuwa się przez destylację z wodorotlenkiem potasowym lub z mlekiem wapiennym:



$$CS_2 + 3Cl_2 = CCl_4 + Cl_2S_2$$
$$2Cl_2S_2 + CS_2 = CCl_4 + 6S$$

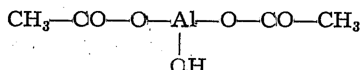
Związek ten działa znieczulająco, nie znalazł jednak zastosowania jako narkotyk z powodu dużej toksyczności.

Jest to lek przeciwrobaczy, stosowany głównie przeciwko tęgoryjcowi (*Ankylostoma*), rzadziej przeciwko owsikom i tasiemcowi. Jest to środek trujący. Podawany powinien być ostrożnie. Dawka przeciętna 2,5 do 3 ml.

B. LEKI PRZECIW OWSIKOM

Zwalczanie owsików napotyka szereg trudności ze względu na długotrwałość leczenia i niebezpieczeństwo powtórnej infekcji.

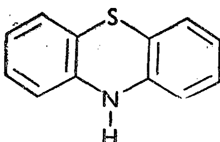
ZASADOWY OCTAN GLINOWY — *ALUMINIUM ACETICUM BASICUM*



Do zwalczania owsików należą również:

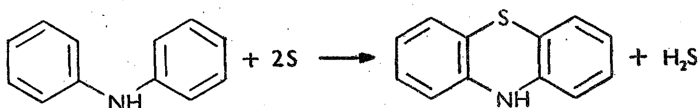
FENOTIAZYNA — *PHENOTHIAZINUM*

Tiodwufenyloamina.



$C_{12}H_9NS$

Otrzymuje się ją przez ogrzewanie siarki z dwufenyloaminą. Reakcję prowadzi się w temp. 170° i w obecności katalizatora, np. trójchlorku lub trójjodku glinowego:

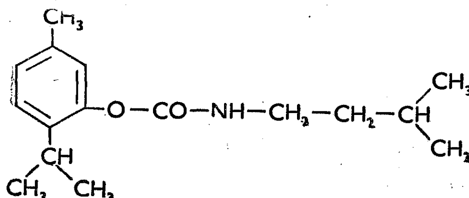


Jest to środek przeciwrobaczy, używany w weterynarii do usuwania pasożytów jelitowych, a u ludzi — przeciwko owsikom. W przypadkach stosowania fenotiazyny konieczna jest stała kontrola lekarza.

W zwalczaniu owsików stosowane są również pochodne fenoli. Do tej grupy leków należą:

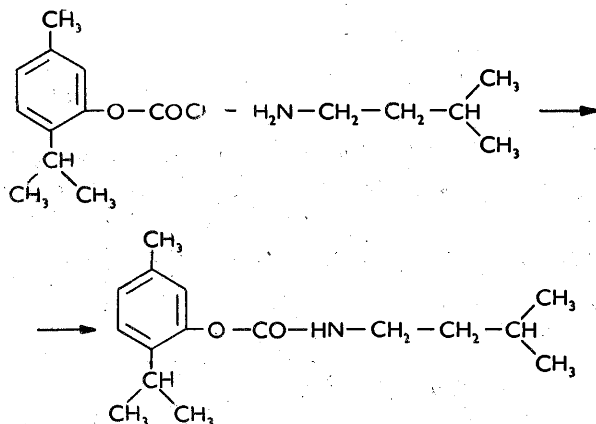
EGRESIN

Ester 3-metylo-6-izopropylofenylowy kwasu N-izoamylokarbaminowego.



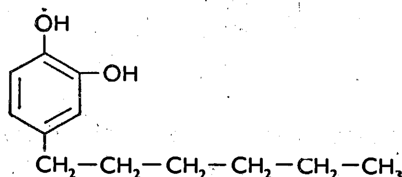
$C_{16}H_{25}NO_2$

Otrzymuje się go działaniem estru tymolowego kwasu chloromrówkowego na chłodzoną izoamyloaminę, a następnie gotowaniem pod chłodnicą zwrotną:



HEKSYLOREZORCYNA — *HEXYLRESORCINOL*

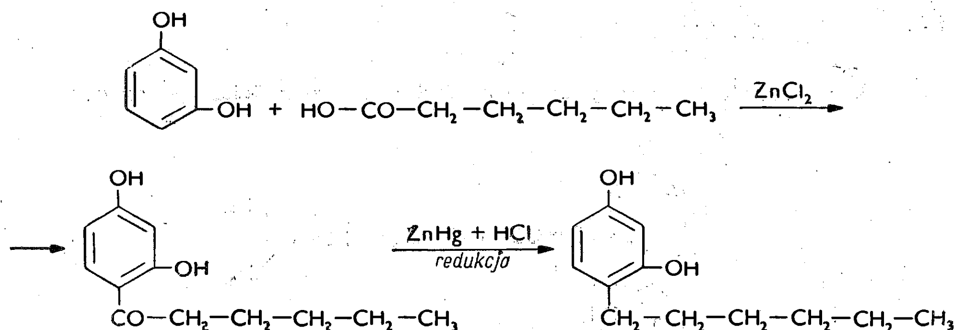
Alorcyna. Caprocol. 4-n-Heksylorezorcyna.



$C_{12}H_{18}O_2$

Białe albo prawie białe igły, płytki lub krystaliczny proszek o słabym zapachu i ostrym ściągającym smaku. Na języku wywołuje znieczulenie. Temp. topn. 62—67°. Słabo rozpuszcza się w wodzie (1 : 2000), rozpuszcza się w alkoholu, eterze, chloroformie. Z chlorkiem żelazowym daje zielonkawożółte zabarwienie.

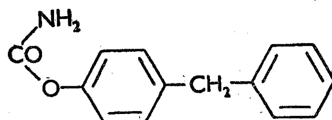
Otrzymuje się ją przez kondensację rezorcyny z kwasem kapronowym w obecności chlorku cynkowego, a następnie redukcję amalgamatem cynku:



Podaje się ją doustnie przeciwko owsikom i *Ankylostoma*. Jest również antyseptykiem o działaniu silniejszym od fenolu i rezorcyny.

DIFENAN — *DIPHENAN*

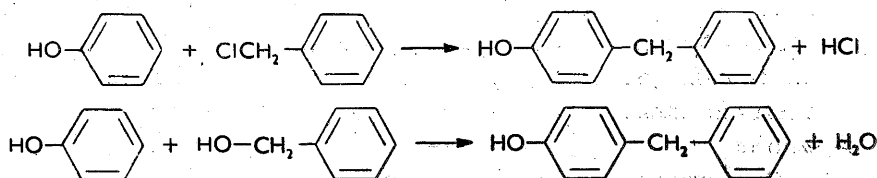
Butolan. Oxylan. Karbaminian p-benzylofenylowy. Ester p-hydroksydwufenylometanowy kwasu karbaminowego.



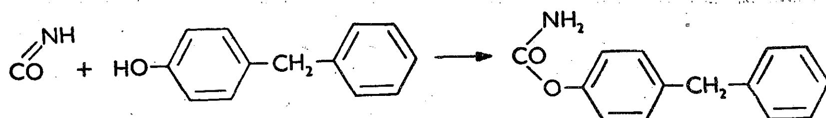
$C_{14}H_{13}NO_2$

Biały proszek bez zapachu i smaku. Słabo rozpuszcza się w wodzie, bardzo łatwo w alkoholu, na gorąco w benzenie, z którego po oziębieniu krystalizuje. Temp. topn. 142 — 144°.

Otrzymuje się go działaniem chlorku benzylu na fenol w obecności środków odwadniających, jak kwas siarkowy, chlorek cynkowy:



Na otrzymany w ten sposób p-benzylofenol działa się kwasem izocyjanowym lub fosgenem, a następnie amoniakiem:

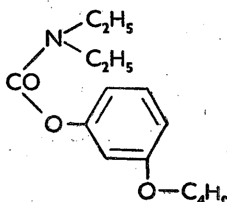


W przewodzie pokarmowym butolan ulega rozkładowi do p-benzylofenolu, działającego przeciwko owsikom. Działanie butolanu jednak na owsiki nie jest pewne.

Lepiej od butolanu działa:

LUBISAN

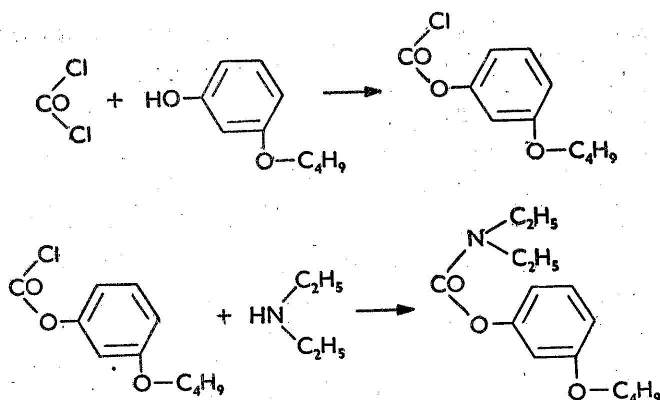
Dwuetylokarbaminian eteru butylowego rezorcyny.



$C_{15}H_{23}NO_3$

Żółta, nieco oleista ciecz o słabym zapachu.

Otrzymuje się go z eteru jednobutylowego rezorcyny, który działaniem fosgenu przeprowadza się w odpowiedni chlorek kwasowy, a ten następnie pod działaniem dwuetyloaminy daje lubisan:



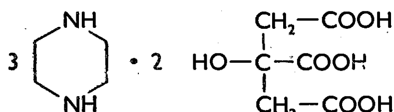
Związek ten ma być nietrujący, jednak w 3 godziny po jego podaniu należy zastosować środek przeczyszczający, lecz nie olej rycynowy. Lubisan czasami zawodzi jednak w leczeniu zarobaczenia owsikami.

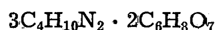
Obecnie szeroko stosuje się piperazynę jako lek przeciwrobaczy o małej toksyczności.

W lecznictwie używane są sole piperazyny.

CYTRYNIAN PIPERAZYNY — *PIPERAZINUM CITRICUM*

Antepar citrate. Multifuge citrate. Parazine citrate. Pipizan citrate.

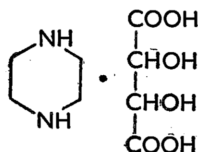


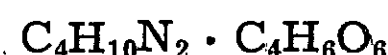

$3C_4H_{10}N_2 \cdot 2C_6H_8O_7$

Podaje się go doustnie w dawce 50 mg na kg, nie może ona przekroczyć 2 g dziennie.

WINIAN PIPERAZYNY — *PIPERAZINUM TARTARICUM*

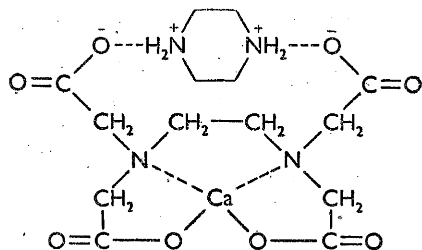
Piperat tartrate. Piperazine tartrate.




$C_4H_{10}N_2 \cdot C_4H_6O_6$

Podaje się doustnie w dawce takiej samej jak i inne sole piperazyny w przeliczeniu na sześciowodzian piperazyny.

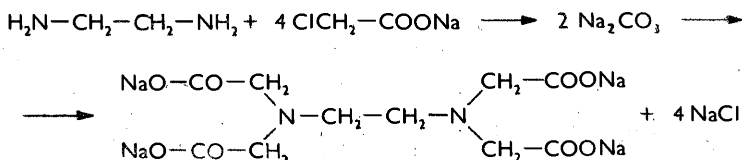
Piperazine calcium edathamil. Perin. Kompleks piperazyny związanej z solą wapniową kwasu etylenodwuaminoczterooctowego.





$C_{14}H_{24}N_4O_8Ca$

Potrzebny do otrzymania tego związku kwas wersenowy (lub jego sól wapniową) otrzymuje się przez ogrzewanie mieszaniny etylenodwuaminy i jednochlorooctanu sodowego w wodnym roztworze węglanu sodowego:

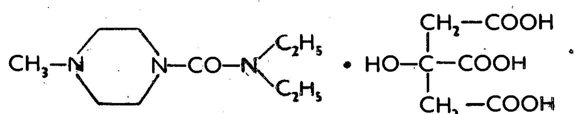


Otrzymany kwas etylenodwuaminoczterooctowy znany jest pod wieloma nazwami, jak: Tetralon B, Trilon B, Wersen, Nullapon B, Komplekson. Jest to kwas nierozpuszczalny w wodzie, tworzy on jednak sole kompleksowe z większością metali dwu i trójwartościowych. W kompleksach takich metal traci swe charakterystyczne właściwości: np. sól wapniowa tego kwasu nie tworzy osadów ze szczawianem.

Połączenie soli wapniowej kwasu wersenowego z piperazyną używane jest w lecznictwie jako lek przeciwko robakom glistowatym i przeciwko owsikom. Jest to lek stosunkowo nietoksyczny. Podaje się go doustnie w dawce 75 mg na kg jednorazowo lub w dwóch dawkach przez 15 dni przeciwko owsikom albo w dawce 100 mg na kg jako jednorazową kurację przeciwko czerwiom obłym.

CYTRYNIAN DWUETYLOKARBAMAZYNY

Hetrazan. Cytrynian 1-dwuetylokarbamylo-4-metylopiperazyny. Cytrynian N,N-dwuetylo-4-metylo-1-piperazynokarboksamidu.

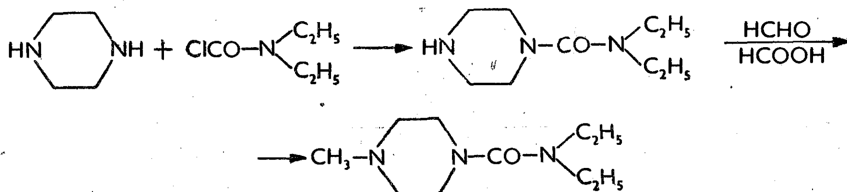




$C_{10}H_{21}N_2O \cdot C_6H_8O_7$

Biały krystaliczny proszek rozpuszczalny w wodzie. Słabo rozpuszcza się w etanolu, nie rozpuszcza się w eterze, acetonie i chloroformie. Temp. topn. 136 — 138°.

Otrzymuje się go przez kondensację piperazyny z chlorkiem dwuetylokarbamylowym. Metylowanie otrzymanego produktu odbywa się za pomocą kwasu mrówkowego i aldehydu mrówkowego:



Jest to lek stosowany przeciwko filariom. Podaje się go doustnie przeważnie po jedzeniu. Dawka 2 mg na kg 3 razy dziennie.

W leczeniu filarii i glist jelitowych stosuje się również:

ADYPINIAN PIPERAZYNY

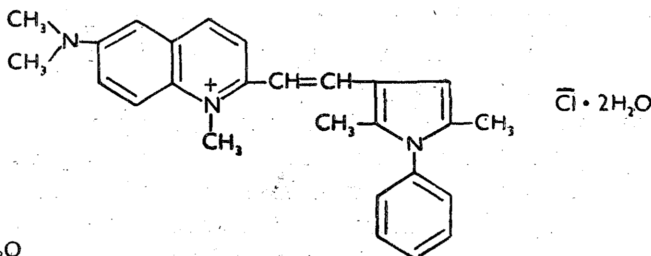
Entacyl. Vermicompren.


$C_{10}H_{20}N_2O_4$

Bezbarwny krystaliczny proszek. Rozpuszcza się w wodzie (5 : 100).

CHLOREK PYRWINIUM — *PYRVINIUM CHLORIDE*

Vanquin. Chlorek 6-dwumetyloamino-2-[-(2,5-dwumetylo-1-fenylo-3-pirylo)--winylo]-1-metylochinoliny.

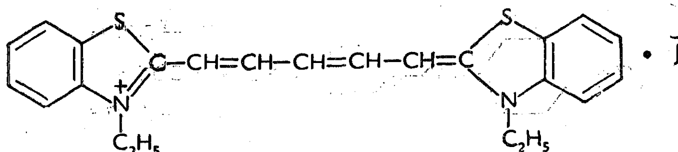



$C_{26}H_{23}N_3Cl \cdot H_2O$

Stosowany jest w zwalczaniu owsików i glist ludzkich. Jest stosunkowo mało toksyczny i pozbawiony działania ubocznego. Podaje się go doustnie w dawce 1,5 do 2 mg na kg.

TELMID

Dithiazanin. Jodek 3 3'-dwuetylotiodwukarbocyjaniny.



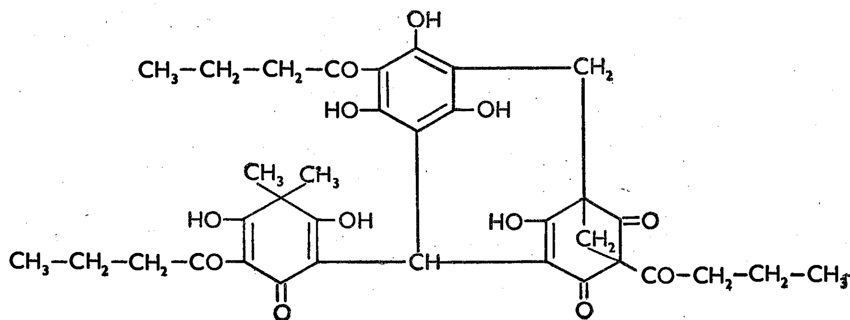

$C_{23}H_{23}N_2S_2 \cdot J$

Środek przeciwrobaczy o szerokim zakresie działania, gdyż w jednakowym stopniu działa na różne pasożyty przewodu pokarmowego.

Podaje się go doustnie w postaci drażetek, które uwalniają lek w jelicie cienkim. Dawka wynosi 100 mg 3 razy dziennie po posiłku.

C. LEKI PRZECIW TASIEMCOWI

Do dziś jeszcze najważniejszym lekiem przeciw tasiemcowi jest wyciąg z paprotnika samczego *(Aspidium filix-mas)*. Zawiera on cały szereg pochodnych floroglucyny, z których kwas filiksowy wykazuje silne działanie przeciw tasiemcowi. Przypisuje się mu następującą budowę:



Obok kwasu filiksowego czynność przeciwrobaczą wykazuje również albaspidyna.

Olejowy roztwór ciał czynnych paproci samczej spotykany jest w lecznictwie pod nazwą FILMARON.

Do dalszych leków przeciw tasiemcowi należą: *Flores Koso, Kamala* oraz alkaloidy granatowca. Również przeciwko tasiemcowi stosowane są związki cyny. Używany jest preparat, zawierający cynę metaliczną połączoną z tlenkiem i chlorkiem cyny, tak zwany CESTODIN.

XXV. LEKI PRZECIWRAKOWE

Nowotwory złośliwe są bardzo rozpowszechnione. Są to guzy powstające na skutek niepohamowanego wzrostu komórek — bujania tkankowego. Przyczyny wywołujące powstawanie nowotworów dotychczas nie są znane. Stwierdzono tylko, że rozwijają się one na skutek współdziałania wielu czynników synkarcynogenetycznych. Wykryto szereg związków chemicznych o właściwościach rakotwórczych. W rozwoju nowotworów istnieją dwie fazy: 1) początkowa, kiedy procesy karcynogenezy przebiegają w komórce, 2) inwazyjna, kiedy procesy wzrostu wychodzą poza komórkę. Czynniki rakotwórcze podzielono również na 2 grupy (Butenant):

1. wywołujące powstawanie guzów. Tu należą:
   a) węglowodory wielopierścieniowe,
   b) aminy aromatyczne,
   c) iperyt, arsen i inne,
   d) czynniki fizyczne, jak promienie radu, Roentgena, ultrafiołkowe.

2. Czynniki warunkujące wyzwalanie się raka. Substancje należące do tej grupy same nie wywołują powstawania nowotworów. Pobudzają one jednak rozwój komórek rakowatych. Tu należą: olej krotonowy, hormony płciowe.

Poszukiwanie przyczyn powstawania raka, między innymi związków chemicznych o właściwościach rakotwórczych, dało pewne osiągnięcia w dziedzinie terapii tej choroby.

Obecnie w leczeniu nowotworów, obok zabiegu chirurgicznego, posługujemy się takimi środkami jak:

1) energia promienista, izotopy radioaktywne,
2) kastracja hormonalna,
3) leki chemoterapeutyczne, które obejmują:
   a) cytostatyki
   b) trucizny mitotyczne (podziału komórek)
   c) antybiotyki.

A. TERAPIA PROMIENIAMI

Pierwotnie jako źródło energii promienistej w leczeniu raka wyzyskiwano promienie Roentgena i promieniowanie radu. Po drugiej wojnie światowej doszło dalsze źródło tej energii — izotopy promieniotwórcze i zastosowano je w lecznictwie.

Energia promienista, przechodząc przez środowisko, wywołuje w nim szereg zjawisk elektronowych. Atom lub cząsteczka pod wpływem promieni uzyskuje dodatkową energię w postaci zwiększenia drgań termicznych lub podniesienia elektronów na wyższy poziom energetyczny. Zjawisko to nazywa się *wzbudzeniem*.

Odpowiednio silny bodziec promieniowania może również spowodować oderwanie się elektronów od atomu. Zjawisko takie nazywa się *jonizacją*. Jonizacja powoduje daleko idące zmiany w tkankach poddanych działaniu promieni.

Ciała promieniotwórcze wysyłają trzy rodzaje promieni, mające różną przenikliwość. Zasięg ich działania w komórce jest zatem różny i wynosi przeciętnie:

0,06 mm dla promieni α
2,9 mm dla promieni β
1000 mm dla promieni γ

Promienie α mogą więc być aktywne tylko przy bezpośrednim zetknięciu się substancji promieniotwórczej z komórką; promienie β muszą być wytworzone w bezpośrednim sąsiedztwie komórki; promienie γ mają duży zasięg i dlatego głównie one wywierają działanie terapeutyczne, jakkolwiek ich zdolność jonizacyjna jest znacznie mniejsza od innych promieni.

Możliwość wprowadzenia do ustroju izotopów promieniotwórczych względnie leków stworzyła podstawy nowej metody leczenia: śródkomórkowej terapii promieniami. Izotop o odpowiednio dobranych właściwościach promieniotwórczych zostaje wprowadzony do miejsc przeznaczonych z pominięciem tych tkanek i narządów, które nie powinny ulec działaniu promieni.

Pewną trudność w terapii tej stanowi dawkowanie izotopu. Dawka ta jest zmienna i zależy od celu, w jakim jest stosowany dany izotop. Oczywiście w przypadku, kiedy tkanka ma być całkowicie zahamowana w rozwoju, jak np. przy nowotworach złośliwych, dawka izotopu winna być większa aniżeli w przypadku konieczności przejściowego tylko zahamowania jej rozwoju. Dawka izotopu zależy od jego właściwości promieniotwórczych, od szybkości rozpadu i siły promieniowania. Im szybszy jest rozpad promieniotwórczy i im mniejsza jest intensywność promieniowania, tym większa musi być zastosowana dawka.

Dawka promieniowania otrzymana przez tkankę, ilość energii pobranej przez tkankę, zależy od stężenia izotopu w danej tkance. Wartość tę wyraża się w milicurie na gram tkanki (mc/g). 1 mc odpowiada tej ilości izotopu promieniotwórczego, która daje $3,7 \cdot 10^7$ rozpadów na sekundę (definicja z r. 1905, oparta na stałej rozpadu 1 mg radu). Dawka ta zależy następnie od energii promieniowania, przy czym pod uwagę bierze się promieniowanie β i γ. Energię promieniowania mierzy się w milionach elektronowolt (megaelektronowolt) MeV.

Wreszcie dawka promieniowania w tkance zależy od wartości rozpadowych danego izotopu. Wyraża to najlepiej okres półtrwania. Należy tu zaznaczyć, że dla izotopów wprowadzonych do ustroju okres półtrwania nie jest identyczny z fizycznym okresem półtrwania. Zazwyczaj jest on krótszy ze względu na to, że w ustroju obok rozpadu izotopu odbywa się też jego wydalanie. Z tego względu wprowadzono pojęcie „biologiczny okres półtrwania". Jest to okres, w którym maksymalne stężenie izotopu obniży się do połowy. Na okres ten wpływa szereg czynników, między innymi czas potrzebny do uzyskania maksymalnego wysycenia danej tkanki izotopem w stosunku do ilości podanej dawki; czas znikania i czas wydalania.

Okres półtrwania dla izotopów, stosowanych w lecznictwie, ma wyznaczone granice. Powinien on wynosić od kilkunastu godzin do kilkunastu dni. Izotopy o krótszym okresie półtrwania są niewygodne chociażby ze względu na czas potrzebny do przygotowania odpowiedniego preparatu.

Izotopy o dłuższym okresie półtrwania są niekorzystne, ponieważ zbyt długo pozostają w ustroju.

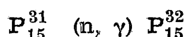
Do stosowanych w lecznictwie izotopów należą między innymi:

PROMIENIOTWÓRCZY IZOTOP FOSFORU



$$P^{32}_{15}$$

Otrzymuje się go w reaktorze atomowym:



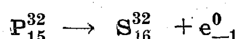
$$P^{31}_{15} \ (n, \gamma) \ P^{32}_{15}$$

Okres półtrwania 14,3 dni. Promieniowanie β 1,701 MeV. Fosfor jest składnikiem koniecznym do budowy kwasów nukleinowych i dlatego gromadzi się w tkankach o szybkim wzroście, zwłaszcza w szpiku, wątrobie i śledzionie. Z tego względu znalazł on zastosowanie w leczeniu białaczki i czerwienicy. Wprowadzony *per os* w postaci $Na_2HP^{32}O_4$ ulega resorpcji i bierze udział w syntezie kwasów nukleinowych. Biologiczny okres półtrwania fosforu jest różny i wynosi w mięśniach 3 do 4 dni, w kościach 12 dni. Najlepiej nadaje się do leczenia czerwienicy i jest najlepszym lekiem w tej chorobie.

Izotop fosforu używany jest w diagnostyce: służy mianowicie do wykrywania guzów w mózgu.

Nie wolno stosować tego izotopu w przypadkach skaz krwotocznych i dużej niedokrwistości.

Rozpad fosforu^{32} przebiega wg następującego równania:



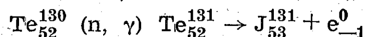
$$P^{32}_{15} \longrightarrow S^{32}_{16} + e^{0}_{-1}$$

PROMIENIOTWÓRCZY IZOTOP JODU



$$J^{131}_{53}$$

Otrzymuje się go w reaktorze atomowym przy bombardowaniu telluru powolnymi elektronami.



$$Te^{130}_{52} \ (n, \gamma) \ Te^{131}_{52} \rightarrow J^{131}_{53} + e^{0}_{-1}$$

Okres półtrwania 8,14 dni. Promieniowanie: β 0,25; 0,61; 0,81 MeV. γ 0,08; 0,28; 0,36; 0,64; 0,72 MeV.

Jest to jedyny dotychczas znany izotop, który gromadzi się selektywnie tylko w gruczole tarczycowym i to niezależnie od drogi wprowadzenia lub zastosowanej postaci.

Do ustroju J^{131} wprowadza się w postaci wodnych roztworów KJ^{131} lub NaJ^{131}, podawanych zazwyczaj *per os*.

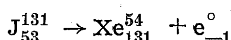
Jod^{131} stosuje się do hamowania nadczynności tarczycy w tych przypadkach, kiedy nie pomaga ani jod, ani tiouracyle. Używany bywa również do leczenia raka tarczycy. Nie każda jednak rakowato zmieniona tarczyca

może go zmagazynować w wystarczającej ilości. Maksymalne stężenie jodu^{131} w tarczycy następuje po upływie 8 do 16 godzin od podania. Jednak dotychczas jeszcze nie ustalono, jaką maksymalną ilość J^{131} może pobrać tarczyca w przeliczeniu na 1 g gruczołu.

J^{131} ma również znaczenie w diagnostyce. Stosuje się go do rozpoznania i lokalizacji przerzutów raka pochodzącego od tarczycy. Służy on również do oznaczania topografii tarczycy, jej umiejscowienia, do pomocniczych badań w kardiologii — angiokardiografii, do oznaczania szybkości krążenia krwi i wykrywania zmian w tętnicach. J^{131} w postaci dwujodofluoresceiny stosowany jest do wykrywania guzów w mózgu. Przeciwwskazany jest w przypadku leukopenii, we wczesnym okresie ciąży i w chorobach nerek.

Dawki promieniotwórczego izotopu jodu kształtują się następująco: do celów diagnostycznych podaje się od 0,01 do 0,02 mc, do celów terapeutycznych dawki są znacznie większe i wynoszą 4 do 25 mc na całą kurację albo 1 do 1,5 mc *pro dosi*. Powtórzenie leczenia może nastąpić dopiero po upływie 3 miesięcy.

Rozpad J^{131} przebiega według następującego równania:



$$J^{131}_{53} \rightarrow Xe^{54}_{131} + e^{0}_{-1}$$

Pierwszym oficynalnym i dotychczas jedynym lekiem radoczynnym jest:

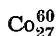
RADOJODEK SODOWY



$$NaJ^{131}$$

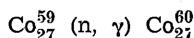
Jest to lek diagnostyczny. Służy do mierzenia absorpcji jodu przez tarczycę. Jest on również czynnikiem terapeutycznym, stosowanym w leczeniu pewnych typów hiperplazji tarczycy.

PROMIENIOTWÓRCZY IZOTOP KOBALTU



$$Co^{60}_{27}$$

Otrzymuje się go w reaktorze atomowym lub w cyklotronie:



$$Co^{59}_{27}\ (n,\ \gamma)\ Co^{60}_{27}$$

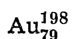
W tym procesie powstają dwa izomery o czasie półtrwania 10,7 minut oraz izomer o czasie półtrwania 5,3 lat. Tylko ten ostatni znalazł zastosowanie w lecznictwie. Jego promieniowanie: β 0,308 MeV; γ 1,17 MeV.

Ilość jonizacji wywołanych przez 1 mc Co^{60} jest prawie równa ilości wywołanej przez 1,5 mg radu. Dlatego radoczynny izotop kobaltu zastępuje rad, przy czym promieniowanie γ izotopu kobaltu jest wybitnie monochromatyczne, oraz przy jego rozpadzie nie powstaje uboczny produkt jak np.: Ra → Rn.

Promienie Co^{60} absorbowane są przez znacznie cieńszy ekran aniżeli potrzebny dla absorpcji promieni wydzielanych przez rad. Izotop łatwy jest w stosowaniu jako ciało stałe lub płynne. Niedogodnością jego jest stosunkowo długi okres półtrwania.

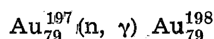
Jest to najtańszy dotychczas izotop. Stosuje się go w terapii zewnętrznej. Wtłaczany jest mianowicie do mas plastycznych, które następnie nakłada się na miejsca leczone, np. wargi, nos, ucho. Stosuje się go do sterylizacji produktów farmaceutycznych, jako źródło promieni gamma.

PROMIENIOTWÓRCZY IZOTOP ZŁOTA



Au^{198}_{79}

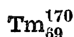
Otrzymuje się go przez naświetlanie złota metalicznego w reaktorze atomowym:



$$Au^{197}_{79} (n, \gamma) Au^{198}_{79}$$

Okres półtrwania 2,69 dni; promieniowanie: β 0,96 MeV; γ 0,411 MeV. Radoczynny izotop złota stosowany jest w postaci roztworu koloidowego o wielkości cząstek około 50 μ. Podaje się go drogą bezpośredniego zastrzyku lub infiltracji, względnie za pośrednictwem naczynia krwionośnego, zaopatrującego dane tkanki. Cząstki złota o tych wymiarach zostają zmagazynowane w węzłach limfatycznych, wątrobie i śledzionie i nie wędrują z miejsca, do którego zostały doprowadzone. Dawki: 70 do 90 mc przy podaniu do opłucnej, 90—150 mc przy podaniu do otrzewnej.

PROMIENIOTWÓRCZY IZOTOP TULU



Tm^{170}_{69}

Pierwiastek ten należy do grupy ziem rzadkich i odznacza się tym, że wysyła stosunkowo miękkie promienie γ. Przy jego zastosowaniu do naświetlania guzów można przeto ochronić tkanki zdrowe za pomocą stosunkowo cienkich folii miedzi lub złota.

Aparat emitujący promienie radoczynnego izotopu tulu waży zaledwie 20 kg i z tego powodu jest łatwo przenośny. Obrazy rentgenowskie otrzymane za pomocą takiego aparatu są wprawdzie mniej dokładne niż otrzymane za pomocą nowoczesnych aparatów Roentgena, jednak są one wystarczające do wstępnych badań w nagłych przypadkach.

B. KASTRACJA HORMONALNA

Pewne podobieństwo w budowie chemicznej hormonów płciowych do substancji rakotwórczych, wyodrębnionych ze smoły węgla kamiennego (benzopiren) nasunęło przypuszczenie, że powstawanie raka może mieć związek z przemianą materii. W pewnych warunkach w ustroju zamiast hormonów płciowych mogą tworzyć się substancje rakotwórcze *(Lacas-*

sagne 1934). Pogląd ten jest już przestarzały, przyczynił się jednak później do zastosowania hormonów płciowych w terapii raka. Stwierdzono, że hormony przeciwne do płci chorego powodują zahamowanie rozwoju narządów kierowanych przez te hormony. Rak, rozwijający się w tych narządach, traci podłoże wzrostowe, co hamuje jego rozwój.

Celem terapii hormonalnej jest więc przestrojenie ustroju. Stanowi ono jednak leczenie pomocnicze, uzupełniające i nie może zastąpić operacji lub naświetlania aparatem Roentgena. Kastracja hormonalna stosowana jest głównie w przypadku nie dającego się operować raka sutka, tworzącego metastazy.

Zastosowanie hormonów stanowi jedną tylko postać terapii. Taki sam efekt otrzymuje się również przy zastosowaniu kastracji drogą operacji, promieniami Roentgena itp. Każdy z tych zabiegów zmierza do zmiany równowagi hormonalnej i w ten sposób do uzyskania zahamowania wzrostu guza. Efekt terapeutyczny utrzymuje się tak długo, jak długo guz nie przystosuje się do nowego zmienionego środowiska hormonalnego.

Działanie przeciwrakowe hormonów płciowych polega na hamowaniu tworzenia się gonadotropin, hormonu wzrostowego lub innych tropowych czynników przedniego płata przysadki mózgowej. Duże dawki testosteronu hamują tworzenie się estrogenów w jajnikach i nadnerczach.

Do hormonów stosowanych w leczeniu raka należą:

PROPIONIAN TESTOSTERONU

Lek ten może być podawany tylko pozajelitowo. Podany doustnie nie działa, ponieważ w przewodzie pokarmowym ulega inaktywacji. Podaje się go w dawkach 0,1 do 0,3 g tygodniowo w zastrzykach domięśniowych.

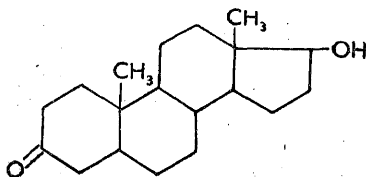
METYLOTESTOSTERON

Hormon pochodzenia syntetycznego. Ma takie samo działanie jak testosteron, jednak jest wygodniejszy w użyciu, ponieważ może być podany doustnie. W przewodzie pokarmowym nie ulega inaktywacji i jest dobrze resorbowany. Podaje się go w dawce 25 do 50 mg dziennie u mężczyzn i 5 do 20 mg u kobiet. Podany doustnie ma 1/3 lub 1/4 czynności takiej samej dawki propionianu testosteronu.

Oba te hormony stosowane są w leczeniu raka sutka.

STANOLONE

Neodrol. Androstan-17(β)-o1-3-on.



$C_{19}H_{30}O_2$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie. Rozpuszcza się w alkoholu.

Związek androgenowy o podobnym działaniu i zastosowaniu do testosteronu i jego estru. Ma on znaczenie w przypadku nienadającego się do operacji raka sutka. Podaje się go przeciętnie w dawce 100 mg dziennie domięśniowo.

ESTRADIOL

Hormon ten znalazł zastosowanie w leczeniu raka gruczołu krokowego (prostaty) oraz raka piersi. Podaje się go w dawce 1 do 10 mg dziennie. Przy doustnym podawaniu dawkę podnosi się 5—10-krotnie.

Obecnie w pewnych przypadkach raka sutka stosuje się:

KORTYZON

Jego działanie polega na hamowaniu tworzenia się ACTH w przysadce oraz hamowaniu czynności kory nadnerczy.

C. LEKI CHEMOTERAPEUTYCZNE

Chemoterapeutyczne leczenie raka ma znacznie większe trudności do pokonania, aniżeli chemoterapia chorób bakteryjnych. Trudności te polegają na tym, że przemiana materii komórek rakowatych nieznacznie różni się od przemiany komórek normalnych. Ogranicza to zakres stosowania leków chemoterapeutycznych, ponieważ działają one na wszystkie komórki ustroju, nie tylko na komórki rakowate.

Stosowane w leczeniu raka leki chemoterapeutyczne działają hamująco na podział komórek. W rozwoju komórki można odróżnić dwa etapy:

1. stadium spoczynku — okres, kiedy młoda komórka spełnia tylko funkcje wzrostowe. Stadium to u tkanki znajdującej się w rozwoju trwa około 24 godzin.
2. Stadium podziału komórki — mitoza.

Środki rakowe w zależności od ich działania dzielimy na: a) cytostatyki — leki działające w fazie spoczynku komór, b) trucizny mitotyczne — leki działające w okresie podziału.

1. CYTOSTATYKI

Cytostatyki i trucizny mitotyczne są to substancje, które selektywnie hamują podział nadmiernie dzielących się komórek. Cytostaza oznacza, że hamowanie wzrostu tkanek następuje nie tylko na skutek działania hamującego mitozę, lecz także jest powodowana innymi czynnikami, jak np.

działaniem na fermenty lub nukleoproteidy. Możliwość zastosowania tych leków polega na większej wrażliwości na nie komórki szybciej rozwijającej się w porównaniu do komórki rozwijającej się normalnie. Oczywiście działanie tych leków nie ogranicza się tylko do komórek rakowatych, działają one również i na inne szybciej rozwijające się komórki ustroju. Wskutek tego przy zastosowaniu tych leków mogą występować zjawiska uboczne, jak leukopenia, trombocytopenia, anemia, a nawet aplazja szpiku.

Cytostatyki stosuje się wtedy, kiedy raka nie da się leczyć ani operacyjnie, ani naświetlaniem. Działają one w pierwszym rzędzie na komórkę w jej fazie spoczynkowej. Do tej grupy leków należą cytostatyki — antymetabolity, działające specyficznie na przemianę materii komórek i na ich fermenty.

Do tej grupy należą związki organiczne arsenu. Mechanizm działania tych leków polega na blokowaniu grup sulfhydrylowych ważnych fermentów dla życia komórek.

Zależnie od działania na systemy fermentów, leki cytostatyczne dzielimy na kilka grup:

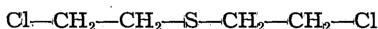
1. Antagonistów dehydrazy triozofosfatowej.
2. Antagonistów kwasu foliowego.
3. Antagonistów puryn i pirymidyn.

a. Antagoniści dehydrazy triozofosfatowej

Związki tej grupy przeszkadzają powstawaniu fermentu dehydrazy triozofosfatowej, której zawartość wzrasta wraz z rozwojem guzów złośliwych. Działa tak:

SIARCZEK DWUCHLORODWUETYLOWY

Iperyt. Lost. Gaz musztardowy.



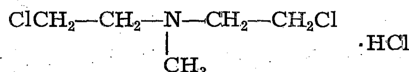
$Cl—CH_2—CH_2—S—CH_2—CH_2—Cl$

Związek ten, parzący gaz bojowy, obdarzony jest właściwościami cytostatycznymi. Jest on jednak zbyt toksyczny i dlatego nie znalazł zastosowania w lecznictwie.

Dalsze badania nad parzącymi gazami grupy iperytu, doprowadziły do wykrycia podobnych właściwości u innych pochodnych tego szeregu, mających jednak w cząsteczce atom azotu zamiast siarki — stąd ich nazwa iperyty azotowe. Do produktów tego szeregu należy:

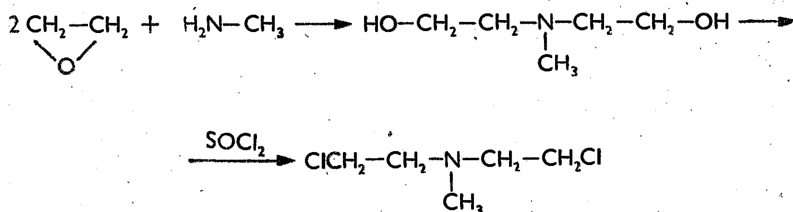
NITROGRANULOGEN

Caryolysin. Embichin. Iperyt azotowy. *Mechlorethamine hydrochloride. Mustargen hydrochloride.* Dwuchlorodwuetylometyloamina.



$ClCH_2—CH_2—N(CH_3)—CH_2—CH_2Cl \cdot HCl$

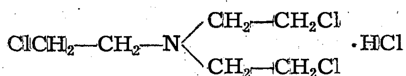
Otrzymuje się go działaniem tlenku etylenu na metyloaminę, a następnie chlorowaniem za pomocą chlorku tionylu:



Lek ten stosowany jest w białaczce, policytemii. W roztworach związek ten łatwo ulega rozkładowi i dlatego należy je przygotowywać bezpośrednio przed zastosowaniem. Wywołuje on szereg objawów ubocznych, jak wymioty, bóle głowy, później siwienie włosów. Podaje się go przeważnie w dawce 8—10 mg.

SINALOST

Chlorowodorek trójchlorotrójetyloaminy.





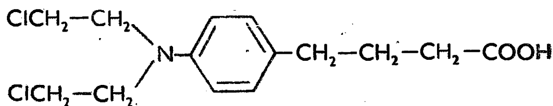
$C_6H_{12}NCl_3 \cdot HCl$

Otrzymuje się go z trójetanoloaminy przez chlorowanie chlorkiem tionylu lub pięciochlorkiem fosforu w środowisku benzenowym.

Stosuje się go przy limfogranulomatozach, leukemii.

CHLORAMBUCIL

Leukeran. Kwas 4[p-(bis-2-chloroetylo)-amino]-fenylomasłowy.





$C_{14}H_{19}NO_2Cl_2$

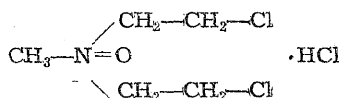
Stosuje się w leczeniu chronicznej białaczki limfatycznej, mięsaka limfatycznego, choroby Hodgkina. Jest mniej toksyczny od iperytu azotowego i TEMu. Nie może być stosowany przy ciężkiej leukemii i trombocytopenii. Chlorambucil jest podawany doustnie w dawce 0,2 mg na kg w ciągu 3 do 6 tygodni.

Iperyt azotowy ma bardzo silne działanie cytostatyczne. Jest on jednak silną trucizną i dlatego może być stosowany tylko przy zachowaniu pewnych ostrożności. Wprowadzenie do jego cząsteczki atomu tlenu powoduje

znaczne obniżenie toksyczności przy zachowaniu działania cytostatycznego. Pochodna ta została wprowadzona do lecznictwa w r. 1955 jako:

MITOMEN

Nitromin. Tlenek iperytu azotowego. Chlorowodorek metylo-bis-(β-chloroetylo)-N--tlenku aminy.

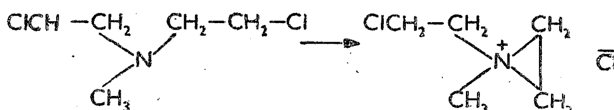




Pochodna ta ma stosunkowo szeroki zakres terapeutyczny. Działa na szybko dzielące się komórki. Stosowana jest przy leukemii, limfogranulomatozach, policytemii. Dawka dzienna wynosi 25 do 50 mg. Równocześnie podaje się witaminę C oraz sól kuchenną.

Lek ten daje dobre wyniki w tak zwanej terapii ochronnej: po operacji raka zastosowanie mitomenu w dużym stopniu zmniejsza możliwość nawrotu choroby.

Mechanizm działania leków grupy iperytu polegać może na hamowaniu powstawania fermentów dehydrazy triozofosfatowej. Działanie cytostatyczne tego szeregu pochodnych zależy od możliwości zamykania pierścienia i wytworzenia w cząsteczce grupy etylenoiminowej:

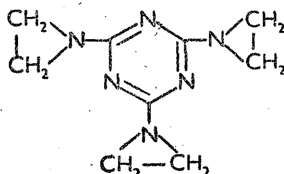


Powstały pierścień etylenoiminowy jest bardzo nietrwały. Przy jego otwarciu mogą powstawać silnie reaktywne rodniki, które mogą wchodzić w związek z białkiem komórki rakowatej.

Spowodowało to zainteresowanie się związkiem zawierającym w swojej cząsteczce trzy grupy etylenoiminowe. Jest to:

TRÓJETYLENOMELAMINA

TEM. 2,4,6-Trójetylenoimino-1,3,5,-trójazyna.



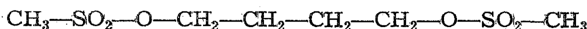


Związek ten znalazł zastosowanie w leczeniu limfogranulomatozy i leukemii. Ma on słabsze działanie trujące od iperytu azotowego i jest trwal-

szy od niego. Podaje się go doustnie w dawce 5 mg dziennie razem z wodorowęglanem sodowym. Łączna dawka wprowadzonego leku podczas całej kuracji nie powinna przekraczać 120 do 150 mg.

BUSULFAN

Myleran. 1,4-Dwumetanosulfonooksybutan. Ester czterometylenowy kwasu metanosulfonowego.

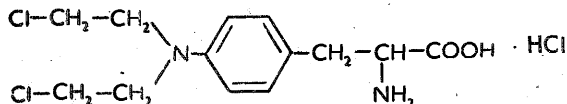

$CH_3—SO_2—O—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—O—SO_2—CH_3$


$C_6H_{14}O_6S_2$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu. Nie rozpuszcza się w wodzie. Stosowany jest wyłącznie w leczeniu leukemii. Podaje się go doustnie zwykle w dawce 2 do 6 mg dziennie.

SARKOLIZYNA — *SARCOLYSINUM*

Sarcochlorinum. Chlorowodorek N-(dwu-β-chloroetyloamino)-fenyloalaniny.




$C_{13}H_{18}N_2O_2Cl_2 \cdot HCl$

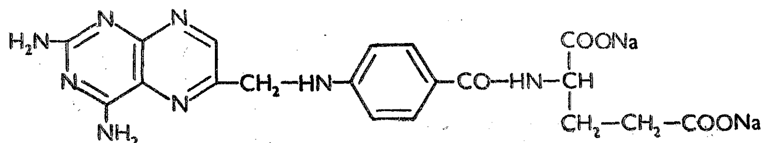
Biały lub lekkożółtawy proszek. Rozpuszcza się w wodzie, rozcieńczonych kwasach i zasadach. Praktycznie nie rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych, z wyjątkiem spirytusu metylowego i etylowego. Preparat stosuje się w leczeniu niektórych postaci nowotworów złośliwych. Przeciwwskazania: leukopenia, ciężkie schorzenia wątroby, nerek i układu krążenia, anemia.

b. Antagoniści kwasu foliowego

Fizjologiczne znaczenie kwasu foliowego, czynnika koniecznego do rozwoju komórek, polega na jego przekształcaniu się w ustroju do kwasu folinowego, a następnie wpływaniu na tworzenie się kwasów nukleinowych przez dostarczanie potrzebnych do tej syntezy puryn i pirymidyn. Drobne zmiany w budowie cząsteczki kwasu foliowego mogą prowadzić do powstawania związków antagonizujących jego działanie, do tak zwanych antywitamin — kwasów antyfoliowych. Antywitaminy te przeszkadzają przejściu kwasu foliowego w folinowy, a tym samym hamują biosyntezę puryn i pirymidyn, części składowych kwasów nukleinowych. Leki tej grupy hamują zatem rozwój komórek. Ich działanie rozciąga się na wszystkie elementy krwi i dlatego znalazły one zastosowanie w leczeniu leukopenii u dzieci. Podawanie tych leków wymaga jednak stałej kontroli krwi. Do tej grupy leków należą:

SÓL SODOWA AMINOPTERYNY

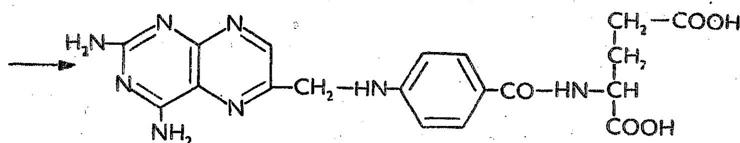
PTE. Aminopterin sodium. Sól sodowa kwasu 4-aminopteroiloglutaminowego.

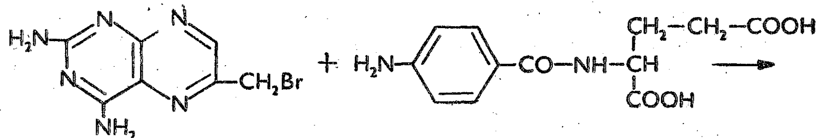


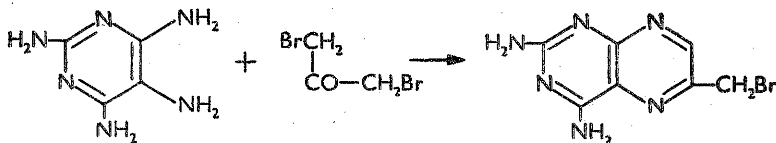

$C_{19}H_{18}N_8O_5Na_2$

Żółty proszek z szarymi grudkami, bez zapachu.

Otrzymuje się ją z 2,4,5,6-czteroaminopirymidyny działaniem 1,1,3-trójbromoacetonu i kwasu p-aminobenzoiloglutaminowego:

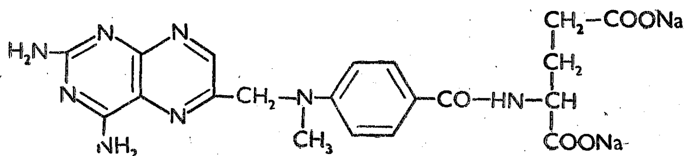






SÓL SODOWA AMETOPTERYNY

Sól sodowa kwasu 4-amino-12-metylopteroiloglutaminowego.




$C_{20}H_{20}N_8O_5Na_2$

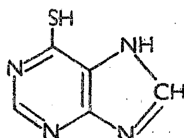
Obie te pochodne znalazły zastosowanie w leczeniu ostrej leukemii u dzieci. Aminopterynę podaje się doustnie w dawkach: dla niemowląt 0,25 mg, dla dzieci 0,5 mg, 3 do 6 razy w tygodniu, zależnie od ostrości schorzenia.

c. Antagoniści puryn i pirymidyn

Do tej grupy należą związki, które przeszkadzają wprowadzeniu puryn, względnie pirymidyn do cząsteczki kwasów nukleinowych. Na skutek swego podobieństwa w budowie chemicznej do tych części składowych kwasów nukleinowych, zakłócają one w komórce syntezę kwasów nukleinowych i w ten sposób działają hamująco na rozwój komórki. Tu należą:

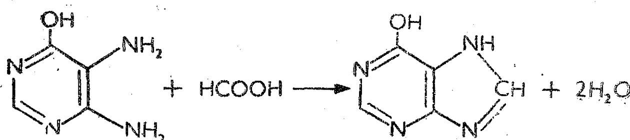
MERKAPTOPURYNA

Purinethol. 6-Purinotiol. 6-Merkaptopuryna.

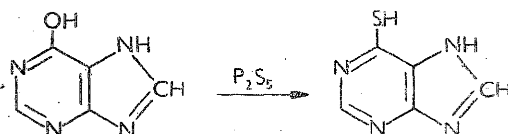


$C_5H_4N_4S$

Synteza tego związku polega na otrzymaniu hipoksantyny i następnym przeprowadzeniu jej w pochodną merkaptanową. Hipoksantynę otrzymuje się przez ogrzewanie do temp. wrzenia 4,5-dwuamino-6-hydroksypirymidyny w 90% kwasie mrówkowym:



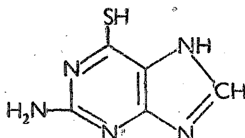
Na otrzymaną w ten sposób hipoksantynę działa się pięciosiarczkiem fosforu. Reakcję prowadzi się w środowisku tetraliny w temp. 190—200° przy stałym wytrząsaniu:



Lek ten ma zastosowanie w ostrej i chronicznej leukemii. Podaje się go doustnie; zwykle dawka początkowa wynosi 2,5 mg na kg dziennie.

TIOGUANINA

2-Amino-6-merkaptopuryna.

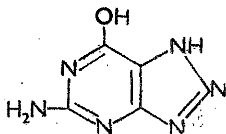


$C_5H_5N_5S$

Związek ten charakteryzuje się działaniem tylko na tkanki tworzące krew w szpiku. Inne tkanki nie ulegają jego działaniu. W stosunku do tego preparatu rozwija się oporność.

GUANAZOL

8-Azaguanina. 5-Amino-7-hydroksy-1-triazolopirymidyna.



$C_4H_4N_6O$

Do tej grupy leków zaliczyć należy również:

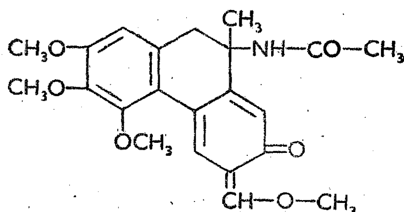
URETAN — *URETHANUM*

Właściwości hamowania podziału komórek przez uretan stwierdzone zostały w r. 1921 przez Warburga. Mechanizm tego działania polega na blokowaniu układu enzymatycznego, który komórka potrzebuje do swego rozwoju, szczególnie do budowy nukleotydów. Szczególnie łatwo uretan hamuje wzrost patologicznie zmienionych komórek leukemicznych. Z tego względu uretan znalazł zastosowanie w leczeniu mieloz, limfogranulocytoz itp. Działanie terapeutyczne osiąga się stosując dawki 2—6 g dziennie. Uretan wykazuje obok działania cytostatycznego również właściwości rakotwórcze.

2. LEKI MITOTYCZNE

Związki tej grupy działają na komórki w fazie jej podziału — mitozy. Prototypem tej grupy leków jest:

KOLCHICYNA



$C_{22}H_{25}NO_6$

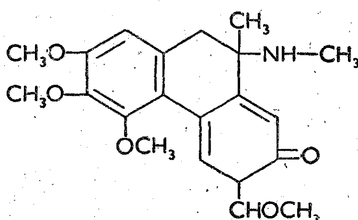
Bladożółte kryształy lub bezpostaciowy proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu oraz w chloroformie. Trudniej w eterze. Temp. topn. 153—157°.

Alkaloid wyrabiany jest z zimowitu jesiennego *(Colchicum autumnale)*. Podaje się go w postaci zastrzyków podskórnych lub domięśniowych w przypadku nie nadających się do operacji guzów. Maksymalna dawka dzienna wynosi 3 mg, a na całą kurację, trwającą 4 tygodnie, maksymalnie zużywa się 60 mg. Kolchicynę kombinuje się z promieniami Roentgena (0,2 do 0,4 mg podskórnie przed każdym naświetlaniem).

W r. 1950 wśród ubocznych alkaloidów zimowitu wyodrębniono:

DEMECOLCIN

Colcemid





Alkaloid ten działa hamująco na mitozę tak jak kolchicyna, lecz jest od niej 30-krotnie mniej toksyczny.

Działanie hamujące na komórkę w fazie jej rozwoju wywierają również niektóre pochodne akrydyny. Do stosowanych w lecznictwie związków tej grupy należy TRYPAFLAWINA.

Do grupy leków mitotycznych należą również pochodne stilbenu:

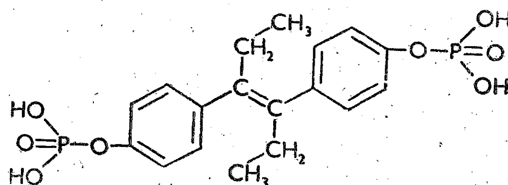
DWUETYLOSTILBESTROL

Związek o silnych właściwościach hormonów rujotwórczych znalazł zastosowanie w leczeniu raka gruczołu krokowego.

Obecnie w leczeniu raka gruczołu krokowego stosuje się ester fosforowy stilbestrolu:

HONVAN

Dwufosforan dwuetylostilbestrolu.





Jest to lek rozpuszczalny w wodzie, stosowany w postaci zastrzyków dożylnych. Mechanizm jego działania polega na tym, że w ustroju pod

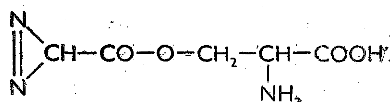
wpływem fosfatazy, fermentu występującego szczególnie obficie w rakowato zmienionych komórkach gruczołu krokowego, ulega defosforylacji. Uwolniony stilbestrol wywiera swoje działanie na podział komórki. Lek ten daje szczególnie silny efekt terapeutyczny, ponieważ uwolnienie stilbestrolu następuje właśnie w komórkach rakowatych i w ten sposób otrzymuje się duże stężenie tego leku w miejscu zadziałania.

3. ANTYBIOTYKI

Wśród antybiotyków znaleziono również leki o właściwościach cytostatycznych. Do takich antybiotyków należą:

AZASERYNA

1-Azaseryna. o-Dwuazoacetyloseryna.



$C_5H_7N_3O_4$

Antybiotyk wyodrębniony z kultur *Streptomyces sp.* Jest to substancja krystaliczna barwy żółtozielonej. Rozpuszcza się w wodzie, słabo — w normalnych rozpuszczalnikach organicznych. Temp. topn. 146—162°.

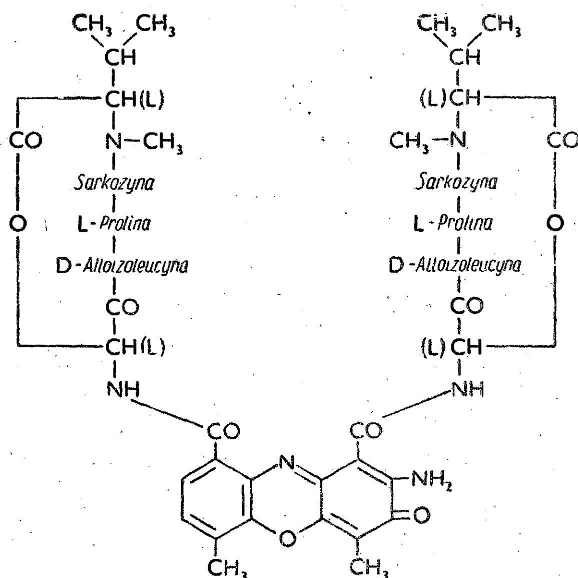
Azaseryna hamuje wzrost nowotworów doświadczalnych. Jej działanie jest zbliżone do działania TEMu, jednak w mniejszych dawkach jest mniej toksyczna. Podawana w ilości 1 do 2 mg na kg dziennie wstrzymuje rozwój nowotworów. U człowieka nie jest stosowana.

AKTYNOMYCYNA C

Sanamycin.

Grupę aktynomycyn stanowią antybiotyki, zawierające w swej cząsteczce chromofor chinoidowy oraz łańcuch peptydowy, zamknięty w kształcie pierścienia.

Pierwszy przedstawiciel tej grupy antybiotyków — aktynomycyna A wyodrębniony został w r. 1940 przez Waksmana i Woodruffa z kultury *Streptomyces antibioticus.* Później wyodrębniono cały szereg przedstawicieli tej grupy, jednak wszystkie one były zbyt toksyczne i nie znalazły zastosowania w lecznictwie. Dopiero kiedy w r. 1952 stwierdzono, że aktynomycyny mają właściwości cytostatyczne, szczególnie na układ limfatyczny, wprowadzono do lecznictwa aktynomycynę C. Później okazało się, że aktynomycyna C jest mieszaniną trzech składników: C_1, C_2 i C_3. Dla aktynomycyny C_3 ustalono następujący wzór budowy:



Aktynomycyna C jest obecnie stosowana w leczeniu choroby Hodgkina.

XXVI. ANTYSEPTYKI I ŚRODKI DEZYNFEKUJĄCE

Wykrycie drobnoustrojów i stwierdzenie, że w wielu przypadkach są one przyczyną chorób, spowodowało wprowadzenie do lecznictwa wielu środków przeciwbakteryjnych, jako czynników zabezpieczających człowieka przed zakażeniami. Leki przeciwbakteryjne powinny zabijać względnie wstrzymywać rozwój drobnoustrojów i chronić przed zakażeniem. Zależnie od siły i mechanizmu działania środki te dzielimy na dwie grupy:

1) środki dezynfekujące — *desinficientia*,
2) środki antyseptyczne — *antiseptica*.

Środki dezynfekujące (od *infeco* = zakażam) działają niszcząco na mikroorganizmy chorobotwórcze. Mogą one nie niszczyć zarodników, jednak przy dłuższym działaniu również je zabijają. Środowisko pozbawione bakterii i zarodników nazywamy wyjałowionym lub wysterylizowanym.

Idealny środek dezynfekujący powinien rozpuszczać się w wodzie, wywierać szybkie działanie niszczące bakterie i zarodniki, powinien być nieszkodliwy dla człowieka i zwierząt domowych. Nie powinien uszkadzać metali, skóry i materiałów tekstylnych, a również zmieniać lub niszczyć barwników.

Środki antyseptyczne (od *sepsis* = zakażenie, czyli zatrucie ustroju przez wprowadzenie do krwiobiegu czynników chorobotwórczych względnie ich toksyn) mogą unieszkodliwiać czynniki chorobotwórcze przez ich

zabijanie, wówczas mają one działanie bakteriobójcze. Mogą one tylko hamować rozwój drobnoustrojów, wówczas działają bakteriostatycznie.

Mechanizm działania wielu antyseptyków i środków dezynfekujących może być tłumaczony właściwościami koagulowania przez nie białka. Leki należące do tej grupy nazywano ogólnymi truciznami protoplazmy. Właściwości przeciwbakteryjne antyseptyków (np. sole metali ciężkich, substancje żrące) na ogół występują w stężeniach znacznie mniejszych od stężeń, potrzebnych do wywołania działania koagulacyjnego.

Działanie antyseptyków może polegać również na zakłócaniu metabolizmu bakteryjnego. Swą obecnością zmieniają one właściwości fizyko-chemiczne komórki i w ten sposób wpływają na przebieg procesów biochemicznych. Antyseptyki takie niekiedy mogą być podawane do wewnątrz, wówczas nazywamy je chemoterapeutykami.

Desinficientia i *antiseptica* wpływają na metabolizm komórkowy swymi właściwościami fizyko-chemicznymi. Jeżeli do tych właściwości dochodzi jeszcze zdolność wpływania na zjawiska powierzchniowe, wówczas takie związki zalicza się do grupy *detergentia* (od *detergo* = czyszczę).

Leki te stanowią właściwie jedną grupę, ponieważ w praktyce nie da się przeprowadzić ich dokładnego podziału. Działanie tych leków zależy od wielu czynników i to często niezależnych od zastosowanego środka. Do czynników decydujących o działaniu przeciwbakteryjnym należą:

1. Stężenie. Siła działania leków przeciwbakteryjnych zależy w dużym stopniu od stężenia użytego środka. Jeden i ten sam preparat w danym stężeniu może działać tylko hamująco na rozwój bakterii, w stężeniu większym może je zabijać.

2. Temperatura. Wpływ temperatury na siłę działania wynika z prawa ogólnego: działanie związków chemicznych w przybliżeniu podwaja się przy wzroście temperatury o 10°. Z tego powodu oznaczanie siły działania antyseptyku przeprowadza się w temperaturze optymalnej dla wzrostu danej bakterii.

3. Obecność ciał organicznych. Substancje organiczne na ogół obniżają właściwości antyseptyczne leku. Jednakże nie wszystkie ciała organiczne w jednakowym stopniu działają na różne leki. Tak np. białka zmniejszają działanie antyseptyków.

4. Wrażliwość drobnoustrojów. Nie wszystkie bakterie względnie ich postacie wegetatywne jednakowo reagują na działanie poszczególnych antyseptyków. Ta sama substancja może działać niszcząco na pewne bakterie, a dla innych może być tylko antyseptykiem.

Ocena właściwości antyseptycznych różnych środków została zapoczątkowana w r. 1883 przez Miquela. Proponowana przez niego metoda polega na oznaczaniu ilości antyseptyku, jaka jest potrzebna do powstrzymania gnicia 1 litra obojętnego bulionu wołowego, wystawionego na działania zarodników z powietrza.

Obecnie jedną z najbardziej znanych i stosowanych metod jest tak zwana metoda współczynnika fenolowego, opracowana przez Riedela i Walkera. Metoda ta polega na poszukiwaniu takiego stężenia badanego antyseptyku, jakie jest potrzebne do zniszczenia oznaczonej liczby bakterii (tyfusu) w takim samym czasie, w jakim je zabija znane stężenie fenolu. Stosunek pomiędzy stężeniem fenolu a stężeniem badanego antyseptyku jest współczynnikiem fenolowym, wyrażającym względną wartość antyseptyczną danej substancji.

Desinficientia oraz *antiseptica* mogą wywierać działanie na podstawie swych właściwości fizycznych albo chemicznych. Z tego względu wszystkie należące tutaj środki dzielimy na dwie grupy:

1) Środki fizyczne.
2) Środki chemiczne.

Do środków fizycznych należą: temperatura (zimno, ciepło), światło, zwłaszcza promienie ultrafiołkowe, ultradźwięki, liofilizacja.

Czynniki chemiczne obejmują wielką liczbę substancji. Spotykamy je zarówno wśród pierwiastków, jak i związków chemicznych. Można je podzielić w następujący sposób:

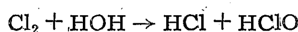
1) Chlorowce i ich pochodne.
2) Tlen i środki utleniające.
3) Kwasy i zasady.
4) Sole metali ciężkich.
5) Aldehydy.
6) Fenole.
7) Pochodne furanu.
8) Pochodne chinoliny.
9) Barwniki.
10) Detergentia.

1. CHLOROWCE I ICH POCHODNE

Do grupy tej należą chlor i jod oraz ich odpowiednie pochodne.

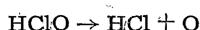
CHLOR

Znaczenie chloru jako antyseptyku polega na jego właściwościach uszkadzających protoplazmę. Działa on w obecności wody:



$$Cl_2 + HOH \rightarrow HCl + HClO$$

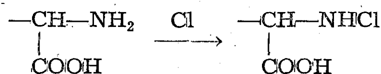
Reakcja ta jest odwracalna. Powstały kwas podchlorawy rozpada się następnie na kwas i wolny tlen:



$$HClO \rightarrow HCl + O$$

Reakcja ta nie jest odwracalna, ponieważ powstały tlen zużywa się na utlenianie albo łączy się z drugim atomem tlenu i uchodzi w postaci tlenu cząsteczkowego. Reakcja ta przebiega dość łatwo w obecności wody i substancji pobierającej tlen.

Mechanizm działania chloru i pochodnych wydzielających chlor polega na jego powinowactwie do cząsteczki białka. Mianowicie w grupie α-aminowej cząsteczki białka zastępuje atom wodoru i tworzy nietrwałe kwasy chloraminowe. Reakcja ta przebiega intensywniej w miarę wzrostu temperatury względnie kwasowości środowiska:



Działanie chloru nie jest selektywne, to znaczy nie działa wybiórczo na pewne tylko bakterie. Silnie działa on na bakterie przewodu pokarmowego oraz na wirusy, słabiej na prątki gruźlicy.

Stosuje się go do dezynfekcji pomieszczeń, do wyjaławiania wody do picia.

ZWIĄZKI CHLORU

Ze związków chloru właściwościami antyseptycznymi odznaczają się te pochodne, które łatwo oddają swój tlen, względnie chlor. Do takich pochodnych należą:

PODCHLORYN SODOWY

Roztwór wodny podchlorynu sodowego znany jest jako woda Javella. W lecznictwie stosuje się roztwory podchlorynu sodowego w dwóch postaciach:

ANTYFORMINA — *ANTIFORMINUM*

Zasadowy roztwór podchlorynu sodowego. *Solutio alcalina Natrii hypochlorosi.* (FP III).

Jest to silny środek dezynfekujący, wydzielający 4 do 5% czynnego chloru. Stosowany jest do odkażania plwocin. Roztwór ten zawiera około 7% wolnego ługu sodowego, jest więc silnie alkaliczny i ma właściwości żrące, dlatego nie może być użyty do dezynfekcji ran. Do celów chirurgicznych może być zastosowany dopiero po zobojętnieniu, wówczas stanowi preparat stosowany w lecznictwie jako:

ROZTWÓR DAKINA — *SOLUTIO DAKINI*

Aqua Dakini chlorata. Solutio Natrii hypochlorosi chirurgicalis. Liquor chlorinatae chirurgicalis. (FP III).

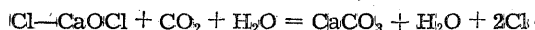
Preparat ten otrzymuje się przez zobojętnienie kwasem borowym roztworu podchlorynu sodowego. Ponieważ roztwór obojętny szybko traci

swój chlor, przeto dodatek kwasu bornego powinien być tak obliczony, aby powstały płyn był słabo alkaliczny wobec fenoloftaleiny.

WAPNO CHLOROWANE — *CALCARIA CHLORATA*

Calx chlorata. Calx chlorinata. Podchloryn wapniowy. *Calcium hypochlorosum.* Wapno bielące. Chlorek bielący. (FP III).

Działanie podchlorynów polega na ich łatwym rozkładzie z wydzielaniem wolnego chloru. Rozkład ten następuje w obecności tak słabych kwasów jak dwutlenku węgla:



$$Cl-CaOCl + CO_2 + H_2O = CaCO_3 + H_2O + 2Cl$$

Podchloryn wapniowy stosuje się do bielenia tkanek roślinnych (bawełna, len) i do bielenia masy papierniczej. W lecznictwie — do dezynfekcji, odwaniania i odbarwiania.

Wartość podchlorynów ocenia się według zawartości czynnego chloru. Ilość tę wyraża się w stopniach chlorymetrycznych. W praktyce spotykamy dwa rodzaje stopni chlorymetrycznych:

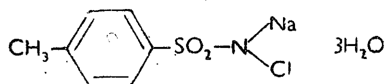
1) f r a n c u s k i e wyrażające ilość litrów chloru wydzielonego z 1 kg podchlorynu;

2) a n g i e l s k i e wyrażające ilość gramów chloru wydzielonego ze 100 g podchlorynu.

Do pochodnych organicznych, oddających łatwo chlor, należą związki, otrzymane w r. 1905 przez Chattawaya na drodze sulfonowania toluenu. Związki te, to chlorosulfonamidy, które otrzymały nazwę CHLORAMIN. Do używanych w lecznictwie chloramin należą:

CHLORAMINA T — *CHLORAMINUM T*

Activin. Mianin. Chloramid sodowy kwasu p-toluenosulfonowego. *Natrium p-toluenosulfochloramidatum.* (FP III).



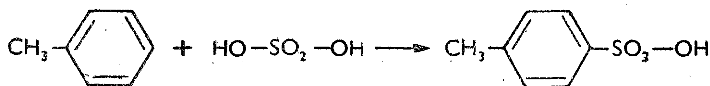


$C_7H_7NO_2SClNa \cdot 3H_2O$

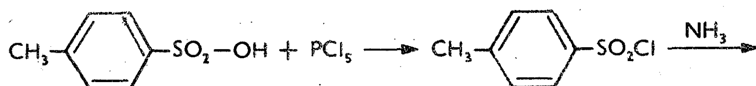
Biały lub jasnożółtawy proszek o słabym zapachu chloru. Rozpuszcza się w 7 częściach wody, w 12 częściach spirytusu 95°, nie rozpuszcza się w chloroformie, eterze, benzenie. Łatwo rozkłada się pod wpływem światła, ciepła, wilgoci. Z kwasem solnym wydziela chlor, którego preparat powinien zawierać nie mniej niż 23%.

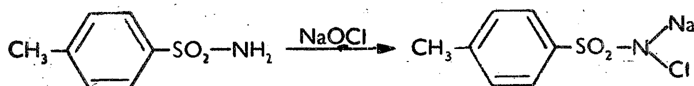
Roztwór wodny chloraminy T po dodaniu roztworu rezorcyny barwi się na zielono, później na żółto. Z roztworu jodku potasowego daje brunatny osad.

Otrzymuje się ją przez sulfonowanie toluenu temp. 110°. W tych warunkach 75% toluenu przekształca się w kwas p-toluenosulfonowy:



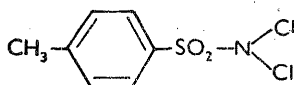
Otrzymany kwas po oczyszczeniu poddaje się chlorowaniu za pomocą pięciochlorku fosforu. Otrzymuje się p-chlorosulfonotoluen, który pod działaniem amoniaku przekształca się w sulfonamid, a następnie w chloraminę T przez rozpuszczenie w alkalicznym roztworze podchlorynu sodowego i wytrącenie chlorkiem sodowym:





DWUCHLORAMINA T — *DICHLORAMINUM T*

Peractivin. Tolueno-p-sulfonamid dwuchlorowany.



$C_7H_7NO_2Cl_2S$

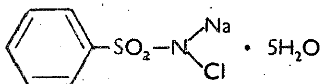
Biały lub bladożółty krystaliczny proszek o zapachu chloru. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w organicznych rozpuszczalnikach. Temp. topn. 83°; przy szybkim ogrzewaniu wybucha.

Otrzymuje się go przepuszczając chlor przez roztwór p-toluenosulfonamidu w ługu sodowym.

Obok chloramin toluenowych w lecznictwie stosujemy również odpowiednie pochodne benzenowe. Do nich należą:

CHLORAMINA B — *CHLORAMINUM B*

Chloramid sodowy kwasu benzenosulfonowego. Benzenosulfochloramid sodowy.

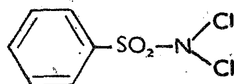


$C_6H_5NO_2SClNa \cdot 5H_2O$

Białe lub żółtawe kryształy albo krystaliczny proszek o słabym zapachu chloru. Rozpuszcza się w 20 częściach wody, łatwiej w wodzie gorą-

cej, w 25 częściach alkoholu, dając mętne roztwory. Bardzo słabo rozpuszcza się w eterze i chloroformie. Zawartość czynnego chloru wynosi nie mniej niż 25% i nie więcej niż 29%.

DWUCHLORAMINA B — *DICHLORAMINUM B*



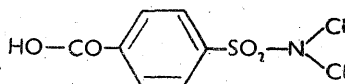


$C_6H_5NO_2SCl_2$

Biały lub lekkożółtawy, drobnoziarnisty proszek o słabym zapachu chloru. Nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w chloroformie.

PANTOCYD — *PANTOCIDUM*

Halazone. Kwas p-dwuchlorosulfonamidobenzoesowy.

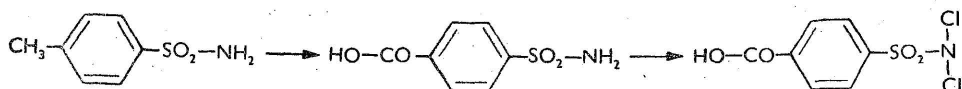




$C_7H_5NO_4Cl_2S$

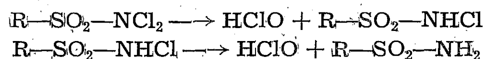
Biały proszek o słabym zapachu chloru. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie i rozcieńczonych kwasach. Łatwo rozpuszcza się w ługach i węglanach alkalicznych.

Otrzymuje się go przez utlenianie p-toluenosulfonamidu dwuchromianem potasowym. Powstały kwas p-sulfonamidobenzoesowy przeprowadza się następnie w pantocid, przepuszczając chlor przez roztwór otrzymanego kwasu w ługu sodowym:



Związek ten był stosowany podczas drugiej wojny światowej do odkażania wody do picia. Na bakterie tyfusu działa zabójczo w rozcieńczeniu 1 : 300 000.

Znaczenie terapeutyczne chloramin polega na tym, że pod działaniem wody ulegają one bardzo łatwo rozkładowi na wolny kwas podchlorawy. Dwuchloraminy wydzielają jedną cząsteczkę kwasu podchlorawego i przechodzą w jednochloraminy, które z kolei rozkładają się dalej na dalszą cząsteczkę kwasu podchlorawego i sulfonamid:



$$R{-}SO_2{-}NCl_2 \longrightarrow HClO + R{-}SO_2{-}NHCl$$
$$R{-}SO_2{-}NHCl \longrightarrow HClO + R{-}SO_2{-}NH_2$$

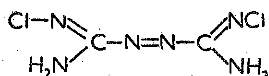
Powstający kwas podchlorawy, a ściślej wydzielający się chlor działa bakteriobójczo i dlatego związki te znalazły zastosowanie w lecznictwie

jako antyseptyki. Ich działanie podobne jest do działania podchlorynów. Mają one jednak szereg zalet: nie ulegają tak łatwo rozkładowi i wskutek tego mogą być przechowywane bardzo długo w przeciwieństwie do nietrwałych podchlorynów. Nadto ich działanie jest mniej drażniące, chociaż wolniejsze.

Do antyseptyków grupy chloramin zaliczyć należy również:

AZOCHLORAMID

Chlorazodin. N,N-Dwuchloroazodwukarbonamidyna.



$C_2H_4N_6Cl_2$

Żółty krystaliczny proszek bez zapachu. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i w glicerynie.

Jest to środek antyseptyczny stosowany zamiast chloraminy T lub dwuchloraminy T. Nie drażni tkanek, jest mniej toksyczny dla drobnoustrojów chorobotwórczych.

JOD

Jod, tak samo jak i wszystkie chlorowce, w zetknięciu z wodą powoduje wydzielanie się tlenu *in statu nascendi:*



$$J_2 + HOH = HJ + HJO$$
$$HJO = HJ + O$$

Na tej reakcji polega jego działanie dezynfekujące. Jest on słabszym antyseptykiem aniżeli chlor, mimo to ma szersze zastosowanie, ponieważ nie tak silnie uszkadza skórę i jest wygodniejszy w użyciu. Łatwo rozpuszcza się w tłuszczach i wskutek tego jest szybko resorbowany nawet przez nieuszkodzoną skórę. Z białkiem daje związki jodowe, które powoli oddają go warstwom głębszym. Roztwór jodu działa na tkanki drażniąco. Następuje silne przekrwienie i przy powtarzającym się stosowaniu na tych samych częściach skóry może wywołać silne objawy zapalenia nie tylko skóry, lecz również tkanek i jam ciała, znajdujących się pod miejscem zadziałania. Wywołany w ten sposób odczyn zapalny cechuje silne gromadzenie się krwinek białych w podrażnionych tkankach. Następuje wzmożony przebieg procesów obronnych ustroju i usunięcie produktów szkodliwych, które znikają równocześnie z cofaniem się procesów zapalnych. Jod zresorbowany magazynuje się głównie w tarczycy i może wywołać nadczynność tarczycy (objawy Basedowa jodowego).

W lecznictwie jod używany jest w postaci roztworów w spirytusie *(Tinctura Jodi)*. Z tlenowych pochodnych jodu stosujemy:

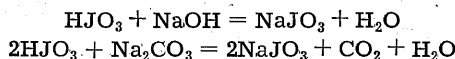
JODAN SODOWY — *NATRIUM JODICUM*

(FP III).

$NaJO_3$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu i niemal bez smaku. Rozpuszcza się w 14 częściach wody; nie rozpuszcza się w spirytusie.

Otrzymuje się go przez wysycenie kwasu jodowego ługiem sodowym lub węglanem sodowym:



$$HJO_3 + NaOH = NaJO_3 + H_2O$$
$$2HJO_3 + Na_2CO_3 = 2NaJO_3 + CO_2 + H_2O$$

Można go również otrzymać utleniając jodek sodowy chloranem sodowym:



$$NaJ + NaClO_3 = NaJO_3 + NaCl$$

Z pochodnych organicznych jodu jako lek dezynfekujący stosowany jest:

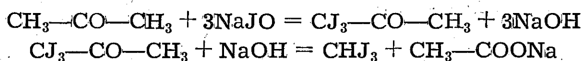
JODOFORM — *JODOFORMIUM*

Trójjodometan. (FP III).

CHJ_3

Cytrynowożółte, błyszczące, drobne płytki lub drobnokrystaliczny proszek o charakterystycznym silnym zapachu. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w 75 częściach spirytusu, w 10 częściach spirytusu wrzącego, w 10 częściach eteru, w 25 częściach chloroformu. Rozpuszcza się w kolodium, trudno rozpuszcza się w benzynie.

Otrzymuje się go przez jodowanie acetonu za pomocą podjodynu sodowego:



$$CH_3{-}CO{-}CH_3 + 3NaJO = CJ_3{-}CO{-}CH_3 + 3NaOH$$
$$CJ_3{-}CO{-}CH_3 + NaOH = CHJ_3 + CH_3{-}COONa$$

Jodoform otrzymany został w r. 1822 przez Sérullas. Właściwości antyseptyczne jodoformu wykrył Bouchardat w r. 1836.

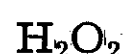
Na powierzchni ran jodoform ulega powolnemu rozpuszczeniu w tłuszczach i w wydzielinach, a wskutek tego powoli i stale uwalnia jod, którego mała ilość nie drażni rany, a jest wystarczająca do powstrzymania rozwoju bakterii. Jodoform działa nie tylko antyseptycznie. Osusza on także rany, dzięki czemu opatrunek może pozostawać przez dłuższy czas bez zmiany. Ma on również słabe działanie znieczulające oraz hemostatyczne. Z powierzchni rany jodoform może ulegać resorpcji. Wówczas działa trująco. Obecnie nie używa się go, a środek ten zastąpiono szeregiem preparatów nie mających przykrego zapachu i mniej trujących. Wewnętrznie jodoformu nie stosuje się.

2. TLEN I ŚRODKI UTLENIAJĄCE

Właściwości antyseptyczne mają tylko takie związki tlenowe, które przy rozpadzie wydzielają tlen *in statu nascendi* (atomowy). Do pochodnych takich należą: nadtlenki, pochodne manganu.

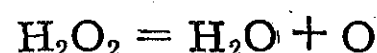
Grupa nadtlenków obejmuje następujące związki:

NADTLENEK WODORU — *HYDROGENIUM PEROXYDATUM*

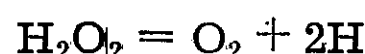

H_2O_2

Wykryty w r. 1818 przez Thénarda stanowi syropowaty, klarowny płyn bez zapachu. W warstwie grubszej ma niebieskie zabarwienie. Rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, eterze. Ciężar właściwy przy 0° 1,4584. Temperatura wrzenia przy 21 mm ciśnienia 62,8°. Powstaje on podczas procesów utleniania wobec wody.

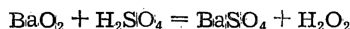
Nadtlenek wodoru rozkłada się wydzielając tlen atomowy:


$$H_2O_2 = H_2O + O$$

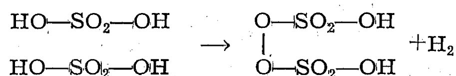
jest więc środkiem silnie utleniającym. W zetknięciu się z tlenkami metali ulegającymi łatwo rozkładowi, jak np. tlenek srebra, tlenek złota lub tlenek rtęci, wydziela metal wolny przy żywym wywiązywaniu się tlenu. W tym przypadku nadtlenek wodoru działa redukująco, jego rozpad przebiega wówczas według równania:


$$H_2O_2 = O_2 + 2H$$

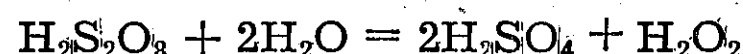
Otrzymuje się go metodą opracowaną przez Thénarda: z rozkładu nadtlenku barowego za pomocą rozcieńczonych kwasów, np. kwasu siarkowego 1 : 5. Reakcja przebiega według następującego równania:


$$BaO_2 + H_2SO_4 = BaSO_4 + H_2O_2$$

Otrzymuje się go również na drodze elektrolitycznej, która polega na utlenianiu na anodzie kwasu siarkowego do kwasu nadsiarkowego:


$$\begin{matrix} HO—SO_2—OH \\ HO—SO_2—OH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} O—SO_2—OH \\ | \\ O—SO_2—OH \end{matrix} + H_2$$

Kwas nadsiarkowy ogrzewany w próżni rozpada się do kwasu siarkowego z wydzieleniem nadtlenku wodoru:


$$H_2S_2O_8 + 2H_2O = 2H_2SO_4 + H_2O_2$$

W procesie tym otrzymuje się nadtlenek wodoru nie zawierający zanieczyszczeń. Stężenie jego wynosi około 30%. Roztwór ten zagęszcza się w temperaturze początkowo poniżej 70°, aż do otrzymania 45% roztworu, który następnie poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. W temp. 84—85° przechodzi prawie czysty nadtlenek wodoru, zawiera-

jący do 99,1% H_2O_2. Destylacja ta jest jednak połączona z niebezpieczeństwem wybuchu.

Rozkład nadtlenku wodoru przyspieszają cząstki pyłu, szorstka powierzchnia naczyń itp. Z tych względów przechowuje się go i jego roztwory w naczyniach pociągniętych wewnątrz parafiną. W zetknięciu z krwią nadtlenek wodoru ulega rozkładowi, pieniąc się gwałtownie. Katalizatorami w tym przypadku są fermenty, noszące zbiorową nazwę katalazy. Istnieją również związki, które rozkład ten hamują. Są to tak zwane stabilizatory. Do nich należą: mocznik, fenacetyna, acetanilid i inne.

Wydzielanie się tlenu *in statu nascendi* czyni z nadtlenku wodoru energiczny środek utleniający, znacznie silniejszy od tlenu. Ta właściwość spowodowała jego szerokie zastosowanie jako środka antyseptycznego, tym bardziej że podczas jego rozkładu nie powstają szkodliwe dla ustroju związki. Piana powstająca przy dezynfekcji rany odgrywa rolę mechanicznego czynnika oczyszczającego.

Wartość preparatów nadtlenku wodoru ocenia się na podstawie zawartości procentowej H_2O_2, lub też na podstawie objętości wydzielonego tlenu. Jedna objętość nadtlenku wodoru wydziela 475 objętości tlenu.

W lecznictwie używane są następujące roztwory nadtlenku wodoru:

PERHYDROL — *PERHYDROLUM*

Hydrogenium peroxydatum solutum concentratum. (FP III).

Według wymagań FP III powinien on zawierać nie mniej niż 29% i nie więcej niż 31% H_2O_2. Roztwór taki wydziela 100 objętości tlenu. Tak stężone roztwory nadtlenku wodoru nie mają zastosowania w lecznictwie. Najczęściej stosuje się roztwory o mniejszym stężeniu, jak np.

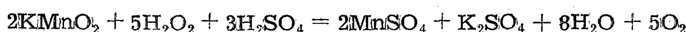
WODA UTLENIONA — *HYDROGENIUM PEROXYDATUM SOLUTUM*

Roztwór ten według FP III powinien zawierać nie mniej niż 2,5% i nie więcej niż 3,5% nadtlenku wodoru.

Jest to antyseptyk często stosowany w leczeniu ran. Ma on również właściwości hemostatyczne. Woda utleniona ma odczyn kwaśny. W wielu przypadkach zachodzi potrzeba zobojętnienia go. Wykonuje się to *ex tempore* za pomocą kwasu borowego. Zobojętniona woda utleniona szybko traci swój tlen, a po 2 tygodniach nie zawiera już czynnego tlenu. Do wewnątrz stosowana jest ona rzadko jako antyseptyk żołądkowo-jelitowy.

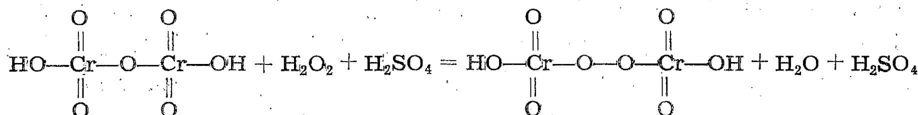
Nadtlenek wodoru wykrywa się na podstawie reakcji wspólnych dla wszystkich nadtlenków:

1. Podczas wykłócania z kwasem siarkowym przy stałym dodawaniu kroplami roztworu nadmanganianu potasowego powoduje on odbarwienie się nadmanganianu przy obfitym wydzielaniu tlenu:



$$2KMnO_4 + 5H_2O_2 + 3H_2SO_4 = 2MnSO_4 + K_2SO_4 + 8H_2O + 5O_2$$

2. Utlenianie kwasu chromowego do nadchromowego: nadtlenek wodoru wytrząsany z rozcieńczonym kwasem siarkowym, eterem i dwuchromianem potasowym zabarwia warstwę eterową na ciemnoniebiesko:



Z powodu łatwego rozkładu woda utleniona winna być przechowywana w specjalnych warunkach. Niekiedy dodaje się do niej stabilizatorów. Z mocznikiem np. tworzy bardzo trwały związek cząsteczkowy, dający się przechowywać jako ciało stałe. Związek ten stosowany jest w lecznictwie pod nazwą HYPEROL, ORTIZON, STABIL.

Do pochodnych nadtlenku wodoru zaliczyć można nadtlenki metali o ogólnym wzorze Me_2O_2. Pod działaniem wody nadtlenki te wydzielają nadtlenek wodoru. Reakcja przebiega również w obecności rozcieńczonych alkalii:



$$MgO_2 + H_2O = MgO + H_2O_2$$

Działanie nadtlenków metali polega więc na wydzielaniu tlenu *in statu nascendi*, są to zatem związki o działaniu antyseptycznym. Do stosowanych w lecznictwie nadtlenków należą:

NADTLENEK MAGNEZOWY — *MAGNESIUM PEROXYDATUM*

Magnesii peroxydum. Magnesium hyperoxydatum medicinale. Magnesium perhydrol. MgO_2. Hopogan. (FP III).

W postaci czystej związku tego nie otrzymuje się. Spotykane w handlu preparaty są mieszaninami nadtlenku magnezowego z tlenkiem i wodorotlenkiem magnezu. FP III dopuszcza preparat zawierający nie mniej niż 25% MgO_2; stanowi on biały, lekki proszek bez zapachu i smaku. Rozpuszcza się łatwo w rozcieńczonych kwasach, wytwarzając nadtlenek wodoru. W wodzie prawie nie rozpuszcza się.

Otrzymuje się go działaniem tlenku magnezowego na wodę utlenioną:



$$MgO + H_2O_2 = MgO_2 + H_2O$$

Lek stosowany jest jako przysypka odkażająca. Do wewnątrz podaje się go jako środek odkażający błony śluzowe żołądka. Ma on również właściwości przeczyszczające, jednak słabsze od siarczanu magnezowego.

NADTLENEK CYNKOWY — *ZINCUM PEROXYDATUM*



ZnO_2

Preparat ten jest mieszaniną nadtlenku cynku, węglanu i wodorotlenku cynkowego, przy czym nadtlenku cynku powinien zawierać nie mniej niż

60%. Jest to drobny biały lub lekkożółtawy proszek bez zapachu. Prawie nie rozpuszcza się w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych. Łatwo rozpuszcza się w rozcieńczonych kwasach mineralnych.

Otrzymuje się go działaniem nadtlenku wodoru na tlenek cynkowy.

Do nadtlenków zaliczyć można również sole, które z wodą ulegają rozkładowi do nadtlenku wodoru. Z nadsoli w lecznictwie stosujemy:

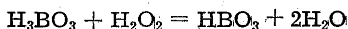
NADBORAN SODOWY — *NATRIUM PERBORICUM*



$NaBO_2 \cdot H_2O_2 \cdot 3H_2O$ lub $NaBO_3 \cdot 4H_2O$ lub O=B—O—ONa

Przezroczyste pryzmatyczne kryształy lub biały proszek o słabym zapachu i słonym smaku. Rozpuszcza się w 40 częściach wody. W suchym i zimnym powietrzu jest trwały, w powietrzu wilgotnym i ciepłym ulega rozkładowi wydzielając tlen.

Otrzymuje się go przez utlenienie kwasu borowego lub boraksu za pomocą wody utlenionej lub nadtlenku sodowego:



$$H_3BO_3 + H_2O_2 = HBO_3 + 2H_2O$$

Utlenianie kwasu borowego można przeprowadzić również na drodze eletrolitycznej.

W zetknięciu z substancjami organicznymi nadboran sodowy wydziela tlen *in statu nascendi,* stąd jego właściwości antyseptyczne.

Stosuje się go w postaci proszków lub 2% roztworu do dezynfekcji jamy ustnej. Roztwory jednak należy przygotowywać *ex tempore,* ponieważ związek ten w wodzie, a zwłaszcza w wodzie gorącej ulega rozkładowi, dając nadtlenek wodoru i metaboran sodowy:



$$NaBO_3 + H_2O = NaBO_2 + H_2O_2$$

Do związków tlenowych łatwo oddających swój tlen należą również związki manganu:

NADMANGANIAN POTASOWY — *KALIUM HYPERMANGANICUM*

Kalium permanganicum. $KMnO_4$. (FP III).

Ciemnofioletowe, niemal czarne połyskujące kryształy układu rombowego. Rozpuszcza się w 16 częściach wody, w 4 częściach wody wrzącej.

Otrzymuje się go działaniem dwutlenku węgla na roztwór nadmanganianu potasowego w gorącej wodzie:



$$3KMnO_4 + 2CO_2 + H_2O = 2KMnO_4 + 4MnO(OH)_2 + 2K_2CO_3$$

W technice otrzymuje się go przez utlenianie manganianu na drodze elektrolitycznej.

Działanie biologiczne nadmanganianu polega przede wszystkim na jego właściwościach utleniających. Jest on silnym antyseptykiem, działającym

jednak nie całą cząsteczką, lecz dzięki właściwości oddawania tlenu. W zetknięciu z białkiem ulega on natychmiast redukcji, działanie więc jego jest powierzchowne. Przede wszystkim utlenianiu ulegają nietrwałe substancje organiczne, np. produkty gnicia. Wobec nich nadmanganian działa raczej odwaniająco aniżeli antyseptycznie. Nadmanganian nie uszkadza zdrowej skóry nawet w stężonym roztworze. Na rany działa silnie żrąco. Z przewodu pokarmowego nie jest resorbowany.

3. KWASY I ZASADY

KWASY

Właściwości antyseptyczne kwasów znane są chociażby z zastosowania ich do konserwowania produktów spożywczych. Działają tu jony wodorowe. Wiadomo bowiem, że kwasy łatwo dysocjujące są truciznami protoplazmy. Jednakże stężenie jonów wodorowych nie jest czynnikiem decydującym. Działanie kwasów może zależeć nie tylko od jonu wodorowego, lecz również od anionu, a nawet całej niezdysocjowanej cząsteczki. Odnosi się to przede wszystkim do kwasów organicznych, dla których wykazano, że właściwości antyseptyczne zależą od całej cząsteczki, przy czym siła działania tych kwasów wzrasta z wielkością cząsteczki.

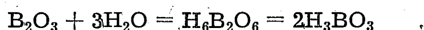
Do kwasów mineralnych, stosowanych w lecznictwie jako antyseptyki, należy:

KWAS BOROWY — *ACIDUM BORICUM*

Kwas borny. *Acidum boracicum.* H_3BO_3. (FP III).

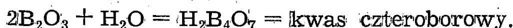
Bezbarwne łuskowate kryształy o słabym połysku, tłustawe w dotyku albo biały proszek bez zapachu o słonawo-kwaskowatym smaku. Rozpuszcza się powoli w 25 częściach wody, w 3 częściach wody wrzącej, w 5 częściach spirytusu i w 5 częściach gliceryny.

Otrzymuje się go przez uwodnienie bezwodnika kwasu borowego:



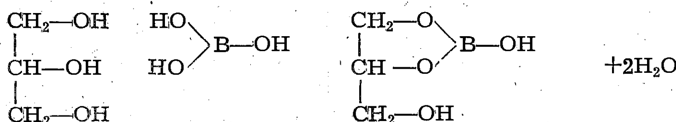
$$B_2O_3 + 3H_2O = H_6B_2O_6 = 2H_3BO_3$$

Bezwodnik kwasu borowego może tworzyć również i inne kwasy, do których należy:



$$2B_2O_3 + H_2O = H_2B_4O_7 = \text{kwas czteroborowy.}$$

Kwas borowy jest słabym kwasem. Wiąże się on z gliceryną dając znacznie silniejszy jednozasadowy kwas glicerynoborowy:



Jest to kwas o właściwościach antyseptycznych. Działanie jego jest jednak słabsze od większości pozostałych kwasów mineralnych. Roztwory wodne nawet nasycone nie zabijają drobnoustrojów, powstrzymują tylko ich rozwój. Na powierzchni ran kwas borowy drażniąco nie działa, ponieważ jest słabym kwasem i nawet w stężonym roztworze nie wytrąca białka. Ma on szerokie zastosowanie w lecznictwie. Służy do przygotowywania maści bornej, wody bornej; wchodzi w skład pudrów, proszków do zębów. W roztworze wodnym używany jest jako lek przeciwgnilny oraz do dezynfekcji błon śluzowych. Kwas borowy można otrzymać w roztworze 5%. Jednakże stwierdzono, że stężenia większe niż 2% hamują fagocytozę, a więc mechanizm obronny ustroju w stosunku do inwazji bakteryjnej. Obecnie poleca się przyrządzone roztwory kwasu borowego oziębiać do 4° i odsączać wytrącony kwas borny. W ten sposób otrzymuje się roztwory o stężeniu mniejszym aniżeli 2% (1,95%), a więc o stężeniu poniżej fagocytobójczego.

Kwas czteroborowy, otrzymany przez mniejsze uwodnienie bezwodnika kwasu borowego, nie znalazł zastosowania w lecznictwie. Jego sól sodowa jest jednak używana i znajduje się w wielu lekospisach jako:

DWUBORAN SODOWY — *NATRIUM BIBORICUM*

Natrii boras. Natrium tetraboricum. Boraks. $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$. (FP III).

Bezbarwne twarde kryształy lub biały krystaliczny proszek bez zapachu, o słabym ługowatym smaku, nieco wietrzeje na powietrzu. Rozpuszcza się w 25 częściach wody, w 0,5 części wody wrzącej, w 1,5 części gliceryny, niemal nie rozpuszcza się w spirytusie.

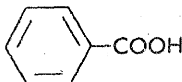
Otrzymuje się go działaniem węglanu sodowego na kwas borowy lub na minerał — boran wapniowy.

Jest to słaby i nieco drażniący antyseptyk, używany głównie do płukań.

W połączeniu z gliceryną stosowany jest w leczeniu zapalenia błon śluzowych, pleśniawek.

KWAS BENZOESOWY — *ACIDUM BENZOICUM*

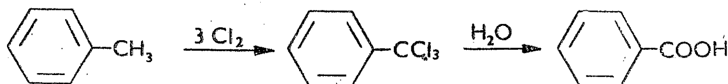
Kwas będźwinowy. *Flores Benzoë.* (FP III).



$C_7H_6O_2$

Białe o jedwabistym połysku płatki lub igiełkowate kryształy o słabym zapachu, zwykle przypominającym zapach aldehydu benzoesowego lub benzoiny. Smak ma ostry, kwaskowaty. Syntetyczny kwas benzoesowy nie ma zapachu. Rozpuszcza się w 370 częściach wody, w 17 częściach wody wrzącej, w 2 częściach spirytusu, w 3 częściach eteru. Łatwo rozpuszcza się w chloroformie. Temp. topn. 120 — 122°.

Otrzymano go z żywicy benzoesowej przez sublimację. Technicznie otrzymuje się go przez utlenianie toluenu. Najczęściej wyrabiany jest przez zmydlanie chlorku benzenylu, otrzymanego przez chlorowanie toluenu:



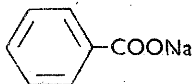
Kwas benzoesowy ma właściwości antyseptyczne. W stężeniu powyżej 0,1% może powodować miejscowe działanie drażniące. W środowisku alkalicznym kwas benzoesowy nieco traci to działanie, bowiem tworzy sole, które są słabszymi antyseptykami i mniej drażniące.

W ustroju kwas benzoesowy, tak jak i wiele kwasów aromatycznych, łączy się z glikokolem i zostaje wydalony z moczem jako kwas hipurowy. Synteza ta przebiega w wątrobie i nerkach. W przypadku uszkodzeń tych narządów kwas benzoesowy nie ulega przekształceniu i zostaje wydalony w postaci niezmienionej. Właściwość tę wyzyskuje się w diagnostyce chorób wątroby. Po dożylnym wprowadzeniu soli sodowej kwasu benzoesowego oznacza się ilość wydalanego kwasu hipurowego; z ilości tej można wnioskować o czynności wątroby. Lecznicze znaczenie kwasu benzoesowego jest małe. Używa się go jako antyseptyku, np. w wodzie do ust.

Jako kwas jednozasadowy — kwas benzoesowy daje jeden szereg soli, które otrzymuje się działaniem wodnego lub alkoholowego roztworu kwasu na odpowiednie wodorotlenki lub węglany. Jego sole metali alkalicznych mają też właściwości antyseptyczne i działają przeciwgnilnie. W lecznictwie używamy:

BENZOESAN SODOWY — *NATRIUM BENZOICUM*

Natrii benzoas. (FP III).



$C_7H_5O_2Na$

Biały, miałki lub ziarnisty proszek bez zapachu o słodkawym smaku. Rozpuszcza się w 2 częściach wody, w 45 częściach spirytusu, w 9 częściach gliceryny.

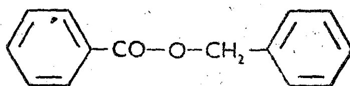
Stosuje się go jako lek moczopędny, antyseptyk dróg moczowych oraz jako środek żółciopędny. Podaje się go również jako lek wykrztuśny, a również jako lek fungistatyczny — grzybobójczy.

Benzoesan sodowy zwiększa rozpuszczalność w wodzie niektórych ciał, np. kofeiny, wchodzi więc w skład preparatów jak np. kofeino-benzoesan sodowy.

Z estrów kwasu benzoesowego znalazł zastosowanie w lecznictwie:

BENZOESAN BENZYLU — *BENZYLIUM BENZOICUM*

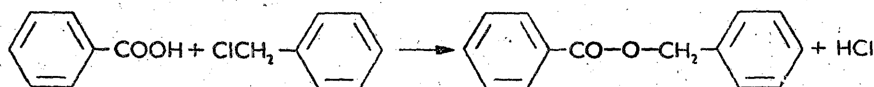
Benzylate. Vanzonate. *Benzyli benzoas.* Będźwinian benzylowy. Ester benzylowy kwasu benzoesowego. (FP III).



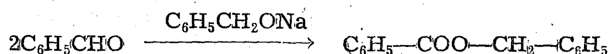
$C_{14}H_{12}O_2$

Bezbarwne kryształy lub bezbarwna, przezroczysta, oleista ciecz o słabym, aromatycznym zapachu. W wodzie i w glicerynie prawie nie rozpuszcza się. Łatwo rozpuszcza się w spirytusie, alkoholu benzylowym, eterze, chloroformie. Temp. krzepnięcia 21—22°.

Otrzymano go przez destylację balsamu peruwiańskiego.



Obecnie sporządza się go przez kondensację aldehydu benzoesowego pod wpływem benzylanu sodowego:

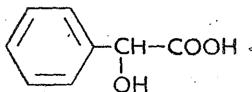


$$2C_6H_5CHO \xrightarrow{C_6H_5CH_2ONa} C_6H_5{-}COO{-}CH_2{-}C_6H_5$$

Stosuje się go jako lek przeciwświerzbowy i w innych chorobach skóry na tle pasożytniczym. Używany bywa w postaci emulsji 10 do 30%. Nie powinien stykać się z oczami. Podany doustnie hamuje skurcze oskrzeli i bywa też stosowany w leczeniu krztuśca. Podaje się go wówczas jako 20% roztwór w alkoholu, w dawce 0,3 do 0,5 mililitra.

KWAS MIGDAŁOWY — *ACIDUM AMYGDALICUM*

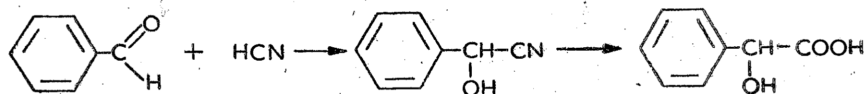
Kwas fenyloglikolowy.



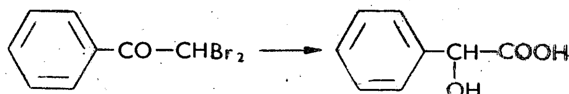
$C_8H_3O_3$

Białe kryształy lub krystaliczny proszek bez zapachu albo o słabo aromatycznym zapachu. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu i w wodzie. Wystawiony na działanie światła ciemnieje i stopniowo ulega rozkładowi. Temp. topn. 118°.

Otrzymuje się go z aldehydu benzoesowego działaniem cyjanowodoru w alkoholowym roztworze, a następnie zmydlanie powstałego nitrylu za pomocą kwasu solnego:



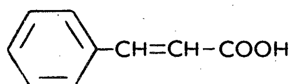
Można go również otrzymać z dwubromoacetofenonu działaniem ługu sodowego na gorąco:



Kwas migdałowy w ustroju nie utlenia się. Podany *per os* wydalany zostaje w postaci niezmienionej przez nerki. W środowisku o pH 5,5 lub niższym jest on bakteriobójczy. Stosowany bywa jako środek dezynfekujący drogi moczowe, głównie przy infekcji *Escherichia coli*. Jeżeli pH moczu jest większe aniżeli 5,5, wówczas należy podawać środki zakwaszające, jak chlorek amonowy. Kwasu migdałowego nie podaje się w niewydolności nerek, ponieważ może nastąpić zatrzymanie go w ustroju i acidoza. Podaje się go w dawce 3 g 4 razy dziennie. Kuracja trwa nie dłużej niż 12—14 dni.

KWAS CYNAMONOWY — *ACIDUM CINNAMYLICUM*

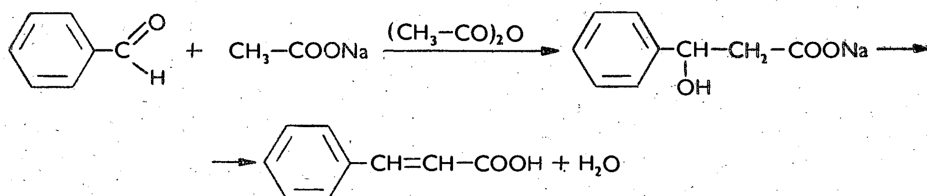
Kwas β-fenyloakrylowy.



$C_9H_8O_2$

Bezbarwne kryształy prawie nierozpuszczalne w wodzie, słabo rozpuszczają się w alkoholu. Temp. topn. 133°.

Otrzymuje się go z aldehydu benzoesowego za pomocą reakcji Perkina — działaniem octanu sodowego w obecności bezwodnika kwasu octowego:



Kwas cynamonowy i jego estry mają właściwości przeciwświerzbowe. Przenikają one w głąb skóry i zabijają pasożyty *(Sarcoptes scabiei)*. Związki te nie drażnią skóry i są mało toksyczne.

Działanie zasad zależy w pewnej mierze od stężenia jonów wodorotlenowych. Z tego powodu najczynniejsze z tego szeregu są zasady silnie zdysocjonowane, jak np. wodorotlenki potasowy i sodowy. Najmniej czynny jest wodorotlenek amonowy, jako najsłabiej zdysocjowany. Stężenie jonów wodorowych o pH większym od 9 wstrzymuje wzrost wielu bakterii. Alkalia uszkadzają wirusy i dlatego dezynfekuje się za pomocą alkalii odchody chorych na *poliomyelitis*.

4. SOLE METALI CIĘŻKICH

Sole metali ciężkich są toksyczne dla mikroorganizmów. Mechanizm ich działania polega na reagowaniu z białkami. Bardzo wrażliwe na działanie metali ciężkich są fermenty posiadające w swojej cząsteczce grupy sulfhydrylowe —SH. Sole metali ciężkich działają antyseptycznie bardzo różnie. Gdy działają tak w bardzo małych dawkach, mówimy o działaniu oligodynamicznym. Tak np. niszczyć bakterie mogą sole srebra już w stężeniu 10^{-3} do 10^{-6} mg na litr. Takie samo działanie mają związki arsenu i rtęci.

Jako antyseptyki znalazły zastosowanie związki srebra i rtęci.

SREBRO

Srebro i jego związki mają w lecznictwie bardzo szerokie zastosowanie jako środki o właściwościach ściągających, żrących, antyseptycznych, przy czym ich właściwości bakteriostatyczne są silne, zaś właściwości bakteriobójcze stosunkowo słabe.

Pod względem działania preparaty srebra dzielimy na trzy grupy:

1. Srebro metaliczne o silnym oligodynamicznym działaniu.
2. Nieorganiczne sole srebra łatwo jonizujące, wytwarzające jon srebrowy, który wytrąca białko i działa bakteriostatycznie. Równocześnie uwolniony anion działa drażniąco.
3. Organiczne związki srebra. Wydzielają one powoli jon srebrowy i wskutek tego wywierają słabsze działanie antyseptyczne.

Mechanizm działania soli srebra polega na tym, że uwolniony jon srebrowy wytrąca białko, tworząc osad białczanu srebra. Osad ten wkrótce czernieje na świetle na skutek rozkładu i wydzielania się srebra metalicznego. Zachodzi to np. przy zetknięciu się azotanu srebra ze skórą, błonami śluzowymi lub powierzchniami ran. Powstały wówczas białczan srebra tworzy rodzaj strupa, a uwolniony anion działa silnie żrąco na powierzchowne warstwy komórek. Strup ten chroni tkanki przed głębszym żrącym działaniem. Jon srebrowy dyfunduje do tkanki przylegającej, gdzie

działa antyseptycznie, wstrzymuje wzrost bakterii w ranie. Bardzo rozcieńczone roztwory azotanu srebra tworzą cienką warstwę białczanu i dlatego działają tylko ściągająco.

Działanie soli srebra zależy od właściwości bakteriostatycznych jonu srebrowego. Działanie tych związków zależy od ich jonizacji, czyli od stopnia ich dysocjacji. Najłatwiej dysocjuje, a zatem najsilniej działa:

AZOTAN SREBRA — *ARGENTUM NITRICUM*

Argenti nitras. Argentum nitricum crystallisatum. Lapis infernalis. Kamień piekielny. Lapis. $AgNO_3$. (FP III).

Bezbarwne, bezwonne, przezroczyste tabliczki układu rombowego. Rozpuszcza się w 0,5 części wody, w 15 częściach spirytusu.

Otrzymuje się go działaniem stężonego kwasu azotowego na czyste srebro.

Azotanu srebra nie stosuje się doustnie. W przewodzie pokarmowym (w żołądku) reaguje on z kwasem solnym i z chlorkami i wytrąca się w postaci nierozpuszczalnego chlorku srebra. Z przewodu pokarmowego resorbuje się niewielka ilość srebra, która osadza się w skórze i powoduje jej trwałe ciemne zabarwienie. Zjawisko to nazywa się *„argyria"*.

Azotan srebra stosuje się do przemywania ran. Ma on również zastosowanie przy leczeniu rzeżączki. Stosuje się go do dezynfekcji spojówek oczu u noworodków. Podczas porodu gonokoki przenoszą się łatwo z chorej matki na oczy dziecka, co może spowodować ślepotę od urodzenia. Na zewnątrz azotan srebra stosowany bywa jako środek przyżegający w postaci ołówków:

AZOTAN SREBRA Z AZOTANEM POTASOWYM — *ARGENTUM NITRICUM CUM KALIO NITRICO*

Argentum nitricum fusum mitigatum. Argenti nitras et Kalii nitras. Lapis infernalis mitigatus. (FP III).

Działanie azotanu srebra maleje przy zetknięciu się z chlorkami, ponieważ tworzy się wówczas nierozpuszczalny chlorek srebra. W ustroju każda komórka zawiera znaczne ilości chlorków, przeto w zetknięciu się z tkankami azotan srebra działa słabiej. Powstały nierozpuszczalny białczan srebra uniemożliwia wnikanie jonów srebrowych w głąb tkanek i dlatego działanie azotanu srebra jest powierzchowne. Spowodowało to poszukiwanie takich związków srebra, które by nie dysocjowały i nie dawały jonów srebrowych, a więc nie tworzyły ani z chlorkiem sodowym, ani z białkiem nierozpuszczalnych połączeń.

Antybakteryjne działanie srebra polega prawdopodobnie na tworzeniu kompleksu z białkiem fermentów bakteryjnych. Działanie to nie jest jonowe, gdyż ten sam efekt można otrzymać również przez zastosowanie mało zdysocjowanych związków srebra. Do takich związków należą:

PROTEINIAN SREBRA — *ARGENTUM PROTEINICUM*

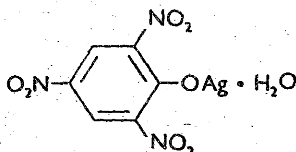
Prorgol. Protargol. *Argentum proteinatum*. (FP III).

Żółtobrunatny proszek lub żółtobrunatne błyszczące łuski, prawie bez zapachu, o smaku najpierw mdłym, później metalicznym. Łatwo rozpuszcza się w wodzie dając roztwory o słabo zasadowym odczynie.

Otrzymuje się go działaniem azotanu srebra na protalbumozę.

PIKRYNIAN SREBRA — *ARGENTUM PICRONITRICUM*

Picragol.




$C_6H_2N_3O_7Ag \cdot H_2O$

Żółte kryształy tracące powoli zabarwienie na świetle słonecznym. Słabo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu.

Lek antyseptyczny i ściągający, stosowany w leczeniu zapaleń pochwy wywołanych przez *Trichomonas vaginalis*. Podaje się go w postaci proszku 1—2% lub w postaci czopków.

RTĘĆ

W lecznictwie rtęć była używana już w starożytności, lecz znaczna toksyczność ograniczała jej zastosowanie. Większego rozgłosu i znaczenia nabrała w okresie jatrochemii. Do niedawna obok żelaza była ona w lecznictwie najważniejszym metalem. Obecnie znaczenie jej zmalało, zwłaszcza po wprowadzeniu nowych środków przeciwkiłowych. Związki rtęci są truciznami protoplazmy i wskutek tego dobrymi środkami dezynfekcyjnymi. Rtęć stosowano do leczenia kiły pod postacią szarej maści, którą wcierano w skórę; stosowano ją również w zastrzykach jako rtęć metaliczną, chlorek rtęciawy, salicylan rtęciowy w zawiesinie olejowej.

W szarej maści rtęć metaliczna zostaje częściowo zamieniona na mydła rtęciowe, które mogą być resorbowane przez skórę.

Rtęć należy do metali ciężkich. Miejscowe działanie soli metali ciężkich zależy od ich zachowania się względem białek. Roztwory soli metali ciężkich wytrącają i denaturują białko tkanek na powierzchni ciała, wówczas mówimy o działaniu ściągającym, gdy zachodzi ono w warstwach głębszych — o działaniu żrącym. Działanie zależeć może od obydwóch składników soli: od kationu i od anionu. Niektóre kationy wytrącają białko, dając twardą, nierozpuszczalną powłokę, chroniącą tkanki niżej poło-

żone. Takie kationy działają ściągająco, typowym przykładem ich jest ołów. Inne znów dają białczany rozpuszczalne w nadmiarze soli lub białek. Powstający strup nie chroni wówczas warstw głębiej położonych, występuje więc działanie żrące. Przykładem takich metali jest rtęć. Między tymi dwoma krańcowymi metalami znajdują się inne w następującym porządku: Fe, Al, Zn, Cu, Ag.

W działaniu miejscowym anion jest często ważniejszy aniżeli kation. Najsilniej żrąco działają sole, które najłatwiej ulegają rozpadowi na jony, a więc chlorki i azotany. Po nich następują siarczany. Najsłabiej działają sole kwasów organicznych, np. octowego, winowego i cytrynowego, ulegające słabo dysocjacji, np. octan ołowiawy.

Odnosi się to jednak tylko do soli rozpuszczalnych. Sole nierozpuszczalne nie działają żrąco nawet wtedy, kiedy obydwa składniki należą do najsilniej działających, jak np. kalomel. Niektóre sole nierozpuszczalne w wodzie są jednak rozpuszczalne w białkach i dlatego mogą wywierać silne działanie, np. jodek rtęciawy.

Do ważniejszych leków rtęciowych należą:

RTĘĆ — *HYDRARGYRUM*

Hydrargyrum depuratum. Mercurius vivus. Hg. (FP III).

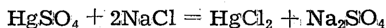
Srebrnobiała bezwonna ciecz. Zestala się w temp. —39°, wrze w 375°. Rozpuszcza metale z wyjątkiem żelaza i platyny.

CHLOREK RTĘCIOWY — *HYDRARGYRUM CHLORATUM*

Sublimat. *Hydrargyri chloridum corrosivum. Hydrargyrum bichloratum corrosivum. Mercurous corrosivus. Hydrargyrum sublimatum corrosivum. Hydrargyri perchloridum.* $HgCl_2$. (FP III).

Białe, bezwonne, przezroczyste kryształy układu rombowego albo grudki złożone z krystalicznych igiełek lub krystaliczny proszek. Rozpuszcza się w 18 częściach wody, w 3 częściach wody wrzącej, w 3,6 części spirytusu, w 15 częściach gliceryny, w 17 częściach eteru. Ogrzewany w probówce topi się i ulatnia.

Chlorek rtęciowy powstaje w reakcji podwójnej wymiany pomiędzy siarczanem rtęciowym a chlorkiem sodowym:



$$HgSO_4 + 2NaCl = HgCl_2 + Na_2SO_4$$

Można go również otrzymać przez bezpośrednie działanie na gorąco chlorku na rtęć. Otrzymany produkt oczyszcza się przez sublimację.

Chlorek rtęciowy rozpuszcza się w wodzie i jest silną trucizną. Działa on żrąco. Jest antyseptykiem, należy go jednak używać bardzo ostrożnie ze względu na jego właściwości żrące.

AMIDOCHLOREK RTĘCIOWY — *HYDRARGYRUM AMIDATOBICHLORATUM*

Chlorek aminortęciowy. Chlorek rtęciowoamonowy. *Hydrargyrum praecipitatum album. Hydrargyrum bichloratum ammoniatum. Mercurius praecipitatus albus. Hydrargyri aminochloridum.* NH_2HgCl. (FP III).

Białe grudki lub biały bezpostaciowy bezwonny proszek. Niemal nie rozpuszcza się w wodzie i w spirytusie, łatwo rozpuszcza się w ciepłych kwasach: solnym, siarkowym, octowym. Rozkłada się pod wpływem światła lub wilgoci.

Otrzymuje się go przez wlewanie rozcieńczonego roztworu chlorku rtęciowego do rozcieńczonego roztworu amoniaku.

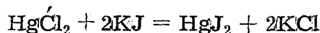
Stosuje się go tylko zewnętrznie w postaci maści przeciwko świerzbom, egzemom, w leczeniu zapaleń spojówek oczu.

JODEK RTĘCIOWY — *HYDRARGYRUM BIJODATUM*

Hydrargyri jodidum. Hydrargyrum jodatum rubrum. HgJ_2. (FP III).

Szkarłatny bezwonny proszek, niemal nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w 110 częściach eteru, w 200 częściach spirytusu i w 40 częściach spirytusu wrzącego. Łatwo rozpuszcza się w roztworach jodku potasowego.

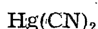
Otrzymuje się go przez podwójną wymianę pomiędzy chlorkiem rtęciowym a jodkiem potasowym:



$$HgCl_2 + 2KJ = HgJ_2 + 2KCl$$

Sól ta jest bardzo silnym antyseptykiem. Działanie jej jest 10-krotnie silniejsze aniżeli sublimatu. Do wewnątrz stosowana bywa jako lek przeciwkiłowy.

CYJANEK RTĘCIOWY — *HYDRARGYRUM CYANATUM*



$Hg(CN)_2$

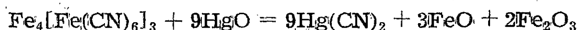
Bezbarwne, kryształy. Rozpuszcza się w 13 częściach wody, w 3 częściach wody wrzącej, w 12 częściach spirytusu, trudniej rozpuszcza się w eterze.

Otrzymuje się go przez rozpuszczenie tlenku rtęciowego w wodnym roztworze cyjanowodoru:



$$HgO + 2HCN = Hg(CN)_2 + H_2O$$

Łatwiej otrzymuje się go z błękitu pruskiego i żółtego tlenku rtęciowego:



$$Fe_4[Fe(CN)_6]_3 + 9HgO = 9Hg(CN)_2 + 3FeO + 2Fe_2O_3$$

Cyjanek rtęciowy w roztworze wodnym występuje przeważnie w postaci niezdysocjowanej.

Stosuje się go jako antyseptyk.

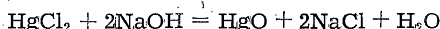
OKSYCYJANEK RTĘCIOWY — *HYDRARGYRUM OXYCYANATUM*

Hydrargyri oxycyanidum. (FP III).

Biały lub żółtobiały, bezwonny, krystaliczny proszek. Rozpuszcza się powoli w 20 częściach wody, szybciej rozpuszcza się na gorąco. Roztwór oksycyjanku rtęciowego w 20 częściach wody, przyrządzony na gorąco na łaźni wodnej z lekka opalizuje i ma odczyn słabo zasadowy.

Oficynalny w FP III preparat stanowi mieszaninę o składzie w przybliżeniu 1 części (33,3%) oksycyjanku rtęciowego $Hg(CN)_2 \cdot HgO$ i 2 części (66,6%) cyjanku rtęciowego $Hg(CN)_2$. Składniki te w sumie powinny stanowić nie mniej niż 98% preparatu.

Otrzymuje się go z chlorku rtęciowego, który działaniem ługu sodowego przeprowadza się w tlenek rtęciowy:



$$HgCl_2 + 2NaOH = HgO + 2NaCl + H_2O$$

Utworzony tlenek ogrzewa się następnie z odpowiednią ilością cyjanku rtęciowego aż do rozpuszczenia się.

Jest to antyseptyk o działaniu podobnym do chlorku rtęciowego. Nie łączy się jednak z białkiem i nie uszkadza przedmiotów metalowych.

Oksycyjanek rtęciowy jest środkiem wybuchowym, nie może być przeto ogrzewany ani rozcierany. Przechowywać go należy w naczyniach zamkniętych zwykłym korkiem. Szlifowanego korka użyć nie można ze względu na niebezpieczeństwo wybuchu przy otwieraniu lub zamykaniu naczynia.

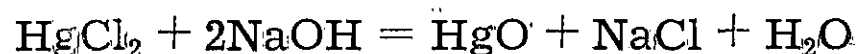
Z tlenem rtęć tworzy dwie pochodne: tlenek rtęciawy, związek nietrwały koloru czarnego, nie mający zastosowania w lecznictwie; drugą pochodną jest tlenek rtęciowy, który występuje w dwóch postaciach:

TLENEK RTĘCIOWY ŻÓŁTY — *HYDRARGYRUM OXYDATUM FLAVUM*

Hydrargyri oxydatum flavum. Hydrargyrum oxydatum via humida paratum.
HgO. (FP III).

Żółty, ciężki, bezwonny, bezpostaciowy proszek, niemal nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie azotowym i solnym.

Otrzymuje się go przez wytrącenie z roztworu chlorku rtęciowego za pomocą ługu sodowego:



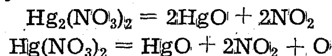
$$HgCl_2 + 2NaOH = HgO + NaCl + H_2O$$

CZERWONY TLENEK RTĘCIOWY — *HYDRARGYRUM OXYDATUM RUBRUM*

Hydrargyri oxydum rubrum.

Żółtoczerwony, bezwonny, drobnokrystaliczny proszek. Niemal nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie azotowym i solnym.

Otrzymuje się go przez ogrzewanie azotanu rtęciawego lub rtęciowego względnie ich mieszaniny:



$$Hg_2(NO_3)_2 = 2HgO + 2NO_2$$
$$Hg(NO_3)_2 = HgO + 2NO_2 + O$$

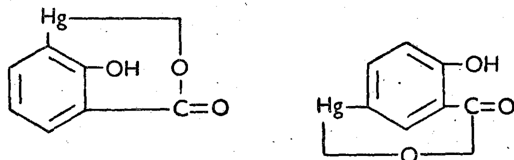
Można go również otrzymać przez ogrzewanie rtęci w atmosferze tlenu (powietrze).

Zalety i wady tych dwóch odmian tlenku rtęciowego były przedmiotem licznych prac. Dziś w większości farmakopei oficynalną odmianą tlenku rtęciowego jest postać żółta. Stosuje się ją do przyrządzania maści do oczu ze względu na jej większe rozdrobnienie. Wszystkie odmiany żółtego tlenku rtęciowego niezależnie od sposobu ich otrzymania, powodują podrażnienie spojówek. Zjawisko to występuje na skutek reakcji tlenku z chlorkiem sodowym występującym w płynie łez. Maści, przyrządzone na wazelinie dają drażniące preparaty, ponieważ wazelina źle przylega do tlenku rtęciowego i nie chroni go przed działaniem chlorku sodowego i wytworzeniem się z niego związku drażniącego. Dodatek do maści ciał tłustych, jak lanolina lub smalec, daje preparaty bezbolesne.

Związki organiczne rtęci, mają zastosowanie jako antyseptyki i chemoterapeutyki.

SALICYLAN RTĘCIOWY — *HYDRARGYRUM SALICYLICUM*

Bezwodnik kwasu hydroksyrtęciosalicylowego. *Hydrargyri salicylas. Acidum mercuri-salicylicum.* (FP III).



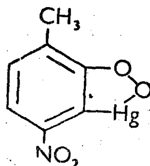
Biały lub żółtawo-różowawo-biały proszek bez zapachu i smaku. Niemal nie rozpuszcza się w wodzie i spirytusie. Rozpuszcza się w roztworach wodorotlenków i węglanów potasowców oraz w gorących, stężonych roztworach chlorków potasowców.

Otrzymuje się go działaniem wrzącego wodnego roztworu kwasu salicylowego na świeżo strącony żółty tlenek rtęciowy. Powstaje przy tym mieszanina szeregu związków rtęciowych.

Salicylan rtęciowy stosowano jako lek przeciwkiłowy.

METAPHEN

Nitromersol. Bezwodnik 4-nitro-5-hydroksymerkuro-o-krezolowy.



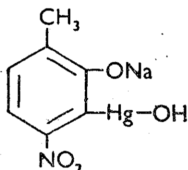


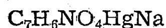
$C_7H_6NO_4Hg$

Żółty proszek nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w ługach.

MONOSEPT

Sól sodowa metafenu.

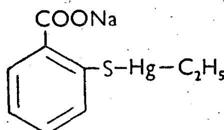



$C_7H_6NO_4HgNa$

Silny antyseptyk o działaniu 11-krotnie przewyższającym działanie sublimatu. Nie drażni skóry ani błon śluzowych.

MERTIOLAT — *MERTHIOLAT*

Thiomersalatum. Thimerosal. Sól sodowa kwasu etylomerkurotiosalicylowego.

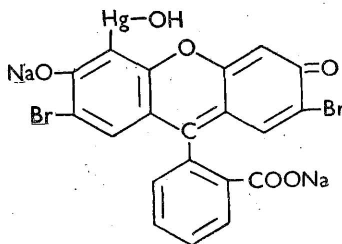



$C_9H_9O_2SHgNa$

Kremowy proszek rozpuszczalny w wodzie, w roztworach fizjologicznych soli oraz w alkoholu i w roztworach mydła.

MEBROMIN

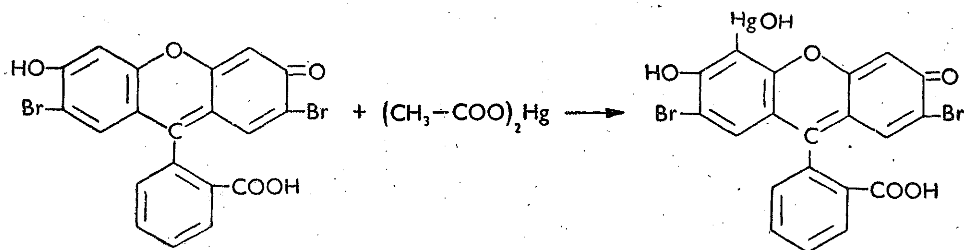
Chromargyre. Flavurol. Gallochrom. Gynochrom. Mercurochrom. Mercurophage. Mercurocol. Mercuramine. Mercurescein. Sól sodowa hydroksymerkurodwubromofluoresceiny.




$C_{20}H_8O_6Br_2Na_2Hg$

Proszek o zabarwieniu czerwonym, bez zapachu lub o słabym zapachu fenolu. Rozpuszcza się w wodzie około 25%, dając roztwór ciemnoczerwony, fluoryzujący. Roztwór wodny jest trwały i zabarwia skórę na czerwono. Zabarwienie to można usunąć, przemywając skórę nadmanganianem potasowym, a następnie kwasem szczawiowym.

Otrzymuje się go działaniem octanu rtęciowego na zawiesinę dwubromofluoresceiny.



Jest to pierwszy związek organiczny rtęci wprowadzony jako antyseptyk w r. 1919. Związek ten dziś mało jest stosowany, ponieważ ma słabą przenikliwość, a jego działanie w znacznym stopniu zależy od pH środowiska i obecności w nim substancji organicznych.

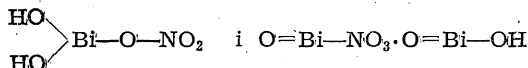
BIZMUT

Ze związków bizmutu znaczenie jako antyseptyki mają:

ZASADOWY AZOTAN BIZMUTAWY — *BISMUTHUM SUBNITRICUM*

Bismuthi subnitras. Bismuthum nitricum basicum. Magisterium Bismuthi. (FP III).

Biały drobnokrystaliczny proszek bez zapachu i niemal bez smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, ani w spirytusie, łatwo rozpuszcza się w kwasie azotowym i solnym. Oficynalny w FP III preparat jest mieszaniną:



Otrzymuje się go z obojętnego azotanu bizmutawego. Jest to związek o zmiennym składzie — według FP III powinien on zawierać nie mniej niż 79% i nie więcej niż 82% Bi_2O_3.

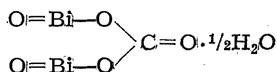
Zasadowy azotan bizmutawy ma szerokie zastosowanie w lecznictwie. Jest to bardzo słaby środek antyseptyczny i adsorbujący. Stosuje się go w leczeniu wrzodu żołądka i biegunek. Na zewnątrz jest stosowany w postaci maści i proszków do leczenia ran. Używano go też jako środka kontrastowego w badaniach rentgenograficznych przewodu pokarmowego.

ZASADOWY WĘGLAN BIZMUTAWY — *BISMUTHUM SUBCARBONICUM*

Bismuthum carbonicum basicum. Bismuthi subcarbonas. Bismuthi carbonas. (FP III).

Biały lub żółtobiały, ciężki, bezpostaciowy proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie i spirytusie. Pod wpływem światła ulega powoli rozkładowi.

Preparat oficynalny w FP III odpowiada w przybliżeniu wzorowi:



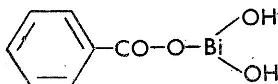
Otrzymuje się go z roztworu azotanu bizmutawego przez wytrącenie za pomocą węglanów alkalicznych lub węglanu magnezowego.

Zawartość bizmutu w preparacie nie jest stała — według FP III powinien zawierać nie mniej niż 89% i nie więcej niż 92% Bi_2O_3.

Toksyczność zasadowego węglanu bizmutawego jest mniejsza aniżeli zasadowego azotanu bizmutawego. Stosuje się go w tych samych przypadkach co zasadowy azotan bizmutawy. Znalazł on zastosowanie w leczeniu kiły, zastępując wodorotlenek bizmutawy. Podaje się go wówczas w postaci zastrzyków domięśniowych w zawiesinie olejowej. Ma on przewagę nad wodorotlenkiem bizmutawym, który podany podskórnie może powodować powstawanie wrzodów na skutek tworzenia się nierozpuszczalnego mydła bizmutawego. Tych objawów zasadowy węglan nie daje. Lek ten ma również właściwości ściągające i jest stosowany w chorobach przewodu pokarmowego.

ZASADOWY BENZOESAN BIZMUTAWY — *BISMUTHUM BENZOICUM*

Bismuthyl. *Bismuthum oxybenzoicum. Bismuthi benzoas.*



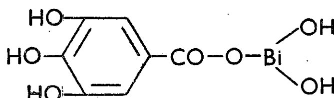
$C_7H_7O_4Bi$

Biały proszek bez smaku, nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w kwasie solnym i azotowym z wydzielaniem kwasu benzoesowego.

Otrzymuje się go działaniem kwasu benzoesowego na węglan bizmutawy. Stosuje się go jako antyseptyk zewnętrzny. Do wewnątrz podaje się go jako lek przeciwbiegunkowy, stosując dawkę 1 do 4 g dziennie.

ZASADOWY GALUSAN BIZMUTAWY — *BISMUTHUM SUBGALLICUM*

Dermatol. *Bismuthi subgallas.* (FP III).



$C_7H_7O_7Bi$

Cytrynowożółty, ciężki, bezpostaciowy proszek bez zapachu i smaku. Podczas ogrzewania zwęgla się, nie topiąc się. Nie rozpuszcza się w wodzie, spirytusie, eterze, ani w rozcieńczonych kwasach mineralnych. Rozpuszcza się w roztworach wodorotlenków alkalicznych, dając żółte przezroczyste roztwory, szybko zabarwiające się na kolor brunatnoczerwony.

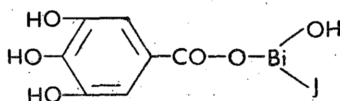
Otrzymuje się go działaniem kwasu galusowego na obojętny azotan bizmutawy lub świeżo strącony wodorotlenek bizmutawy.

Preparat oficynalny winien zawierać nie mniej niż 52% i nie więcej niż 56% Bi_2O_3.

Związek ten znalazł zastosowanie jako środek ściągający w leczeniu biegunek. Jest on preparatem zastępującym jodoform. Działa on silnie wysuszająco i zarazem mało drażniąco. Stosowany jest zewnętrznie w leczeniu ran i chorób skórnych. Nie może jednak być zastosowany na rany zanieczyszczone, ponieważ z wydzielinami rany tworzy powłokę, pod którą może zbierać się ropa.

OKSYJODOGALUSAN BIZMUTAWY — *BISMUTHUM OXYJODOGALLICUM*

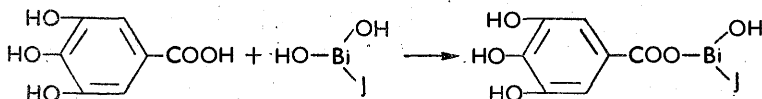
Airol. *Bismuthum subgallicum oxyjodatum.*




$C_7H_6O_6BiJ$

Szarozielonkawy proszek o smaku ściągającym. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, alkoholu i eterze. Łatwo tworzy emulsję z wodą i gliceryną. Rozpuszcza się w roztworach wodorotlenków alkalicznych, dając czerwone roztwory.

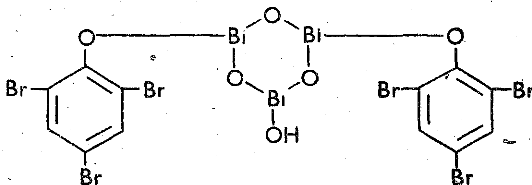
Otrzymuje się go działaniem kwasu galusowego na oksyjodek bizmutawy lub też przez ogrzewanie zasadowego galusanu bizmutawego z jodowodorem:



Stosuje się go głównie w leczeniu chorób skórnych.

TRÓJBROMOFENOLAN BIZMUTAWY — *BISMUTHUM TRIBROMPHENYLICUM*

Bismuthi tribromphenolas. Xeroform. Xerophen.



Żółty, drobny proszek o słabym charakterystycznym zapachu. Ogrzany do 120° ulega rozkładowi. Nie rozpuszcza się w wodzie, spirytusie, eterze, chloroformie. Rozpuszcza się częściowo w kwasach i zasadach, ulegając rozkładowi.

Otrzymuje się go działaniem trójbromofenolanu sodowego na azotan bizmutawy.

Związek ten stosowany jest wewnętrznie jako antyseptyk jelitowy. Podaje się go w dawce 0,5 do 1,5 g dziennie. Zewnętrznie używany bywa jako namiastka jodoformu, zwłaszcza w leczeniu ran jako antyseptyk wysuszający.

5. ALDEHYDY

Aldehydy działają dezynfekująco. W lecznictwie stosuje się aldehyd mrówkowy i jego pochodne.

FORMALINA — *FORMALINUM*

Roztwór aldehydu mrówkowego. *Formaldehydum solutum. Liquor Formaldehydi.* HCHO. (FP III).

Formaldehyd otrzymuje się przepuszczając mieszaninę par alkoholu metylowego i powietrza przez rury zawierające rozżarzoną siatkę miedzianą lub srebrną.

Roztwór oficynalny powinien zawierać nie mniej niż 35% i nie więcej niż 40% aldehydu mrówkowego.

Formalina jest używana do dezynfekcji przedmiotów, natomiast mniej nadaje się do dezynfekcji powierzchni ciała, ponieważ może wywołać powstawanie martwicy i zapalenie skóry. Garbujące działanie na skórę prowadzi do zaniku gruczołów potowych i dlatego używa się jej w przypadku nadmiernego pocenia się nóg. Stosuje się ją także do dezynfekcji pomieszczeń.

PARAFORMALDEHYD — *PARAFORMALDEHYDUM*

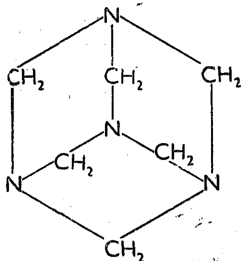
Formaldehydum polymerisatum. Paraform. (FP III).

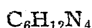
Biały proszek o zapachu aldehydu mrówkowego. Polimer aldehydu mrówkowego.

Duże znaczenie w lecznictwie znalazł produkt kondensacji aldehydu mrówkowego z amoniakiem, otrzymany po raz pierwszy w r. 1860 przez Butlerowa. Pod względem działania farmakodynamicznego produkt ten został zbadany w r. 1894 przez Bardeta. Jest to:

UROTROPINA — *UROTROPINUM*

Hexamin. Hexamethylentetraminum. Hexamethylenamine. Methenamine. (FP III).




$C_6H_{12}N_4$

Bezbarwne, błyszczące, drobne kryształy, albo biały krystaliczny proszek bez zapachu o słodkawo-gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 1,5 części wody, w 10 częściach spirytusu, 15 częściach chloroformu. Bardzo trudno rozpuszcza się w eterze. Ogrzewana sublimuje. Roztwory wodne urotropiny mają odczyn zasadowy.

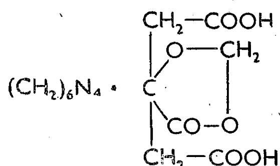
Urotropinę otrzymuje się przez stopniowe dodawanie roztworu formaldehydu do roztworu amoniaku. W reakcji tej wydziela się ciepło. Zamiast amoniaku można również zastosować wodny roztwór węglanu amonowego. Otrzymany produkt zagęszcza się w próżni i krystalizuje, a następnie oczyszcza przekrystalizowując z alkoholu.

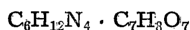
Urotropina w środowisku kwaśnym ulega powolnemu rozkładowi do amoniaku i formaldehydu, który następnie działa dezynfekująco. Jest to więc środek dezynfekujący, zwłaszcza drogi moczowe i pęcherz, gdy podamy go doustnie.

Urotropina ma charakter słabo zasadowy i wskutek tego daje szereg pochodnych z kwasami i solami. Ponieważ jej działanie uzależnione jest od rozkładu do formaldehydu, a rozkład taki następuje tylko w środowisku kwaśnym, przeto pochodne urotropiny, związane z kwasami mają pewniejsze działanie. Do tego szeregu pochodnych, używanych w lecznictwie, należą:

HELMITOL

Hexacid. Formanol. Uropurgol. Anhydrometylenocytrynian sześciometylenoczteroaminy.




$C_6H_{12}N_4 \cdot C_7H_8O_7$

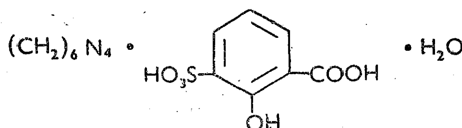
Biały krystaliczny proszek o kwaśnym smaku. Rozpuszcza się w 10 częściach wody, słabo rozpuszcza się w alkoholu, nie rozpuszcza się w eterze.

Otrzymuje się go przez zmieszanie stężonych wodnych roztworów obu składników w stosunku równocząsteczkowym, a następnie zagęszczenie w próżni w temperaturze pokojowej, do krystalizacji.

Stosuje się go jako antyseptyk dróg moczowych. Podaje się doustnie w dawkach 1 do 4, a nawet 6 g dziennie.

HEKSAL

Hexalet. Kwaśny sulfosalicylan urotropiny.




$C_6H_{12}N_4 \cdot C_7H_6O_6S \cdot H_2O$

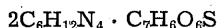
Biały krystaliczny proszek o kwaśnym smaku. Rozpuszcza się w 8 częściach wody, łatwiej na gorąco. Słabo rozpuszcza się w alkoholu i eterze.

Otrzymuje się go działając kwasem sulfosalicylowym rozpuszczonym w alkoholu na roztwór wodny urotropiny.

Antyseptyk dróg moczowych, rozpuszczający zarazem kwas moczowy. Podaje się go w dawce 2 do 4 g dziennie.

NEOHEKSAL

Urosalen. Sulfosalicylan urotropiny obojętny.

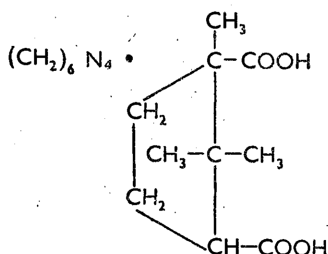

$2C_6H_{12}N_4 \cdot C_7H_6O_6S$

Biały krystaliczny proszek o kwaśnym smaku. Rozpuszcza się w 8 częściach wody, prawie nie rozpuszcza się w alkoholu i eterze. Temp. topn. 180° z rozkładem.

Stosuje się tak samo jak heksal w dawce 1 do 4 g dziennie.

AMFOTROPINA — *AMPHOTROPIN*

Kamforan urotropiny.



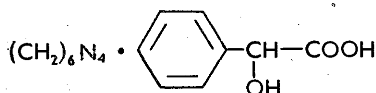

$C_6H_{12}N_4 \cdot C_8H_{12}O_4$

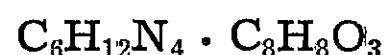
Biały krystaliczny proszek, rozpuszcza się w wodzie i alkoholu, słabo rozpuszcza się w eterze i benzenie. Roztwór wodny w środowisku obojętnym, a nawet słabo alkalicznym, wydziela formalinę.

Jest to antyseptyk dróg moczowych, wprowadzany doustnie w dawce 0,5 do 1 g dziennie.

MIGDALAN UROTROPINY

Methenamine mandelate.




$C_6H_{12}N_4 \cdot C_8H_8O_3$

Biały krystaliczny proszek bez zapachu, kwaśnego smaku. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu, słabo rozpuszcza się w eterze i acetonie. Temp. topn. 130—132°.

Otrzymuje się go przez odparowywanie roztworu zawierającego 86 g kwasu migdałowego i 79,2 g urotropiny.

Antyseptyk dróg moczowych, zakwaszający równocześnie mocz. Podaje się go doustnie w dawce 1 do 4 g dziennie.

CYSTOPURYNA

Cystosan. Octan sodowy połączony z urotropiną.


$C_6H_{12}N_4 \cdot 2CH_3COONa$

Biały krystaliczny proszek rozpuszcza się w 0,9 części wody w alkoholu. Temp. topn. około 115° z rozkładem.

Otrzymuje się go przez zagęszczenie w próżni w temperaturze około 45° mieszaniny roztworów wodnych octanu sodowego (2 gramocząsteczki) i urotropiny (1 gramocząsteczka).

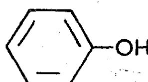
Antyseptyk dróg moczowych, stosowany w dawce 0,5 do 1 g kilka razy dziennie.

6. FENOLE

Początek nowoczesnej antyseptyki datuje się od wprowadzenia w r. 1867 przez Listera fenolu do lecznictwa. Pierwszym członem antyseptyków szeregu fenoli jest:

FENOL — *PHENOLUM*

Acidum carbolicum. Acidum carbolicum crystallisatum. Benzophenolum. Kwas karbolowy. (FP III).

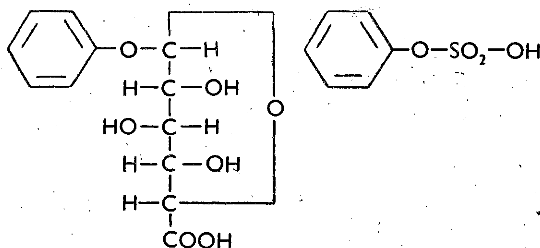



C_6H_6O

Bezbarwne lub różowawe igiełkowate kryształy, albo też krystaliczna masa o swoistym przenikliwym zapachu. Jest to związek higroskopijny, rozpływający się na powietrzu. W wodzie rozpuszcza się w stosunku 1 g w 15 ml. Rozpuszcza się w spirytusie, eterze, chloroformie. Temp. topn. 39—41°.

Głównym źródłem otrzymywania fenolu jest smoła węgla kamiennego. Syntetycznie można go otrzymać z chlorobenzenu lub z kwasu benzenosulfonowego.

W ustroju zwierzęcym występują małe ilości fenolu jako produktu rozpadu tyrozyny. Wydalany z ustroju jest z moczem w postaci kwasu fenologlikuronowego lub kwasu fenolosiarkowego:



Właściwości antyseptyczne fenolu są związane z pierścieniem aromatycznym, wywierającym działanie toksyczne na protoplazmę. Zastąpienie jednego wodoru grupą funkcyjną może zwiększyć aktywność pierścienia benzenowego, może też wprowadzić inne właściwości farmakodynamiczne.

Grupa wodorotlenowa, jako grupa hydrofilowa, powoduje zwiększenie rozpuszczalności, a tym samym wpływa wyraźnie na podniesienie działania antyseptycznego.

Fenol jest trucizną protoplazmatyczną, mającą obok tego działanie żrące. W postaci rozcieńczonych roztworów wstrzymuje on rozwój bakterii, silnie działa np. na pierwotniaki, wywiera większy wpływ na postacie rozwinięte. Na zarodniki chronione otoczką nie działa.

Obecnie rzadko używa się go jako antyseptyku, ponieważ jego siła działania jest słaba przy dużej toksyczności. Jest on środkiem silnie żrącym. Stosują go do dezynfekcji pomieszczeń, materiału bakteriologicznego oraz odchodów.

Wprowadzenie grupy wodorotlenowej podnosi właściwości antyseptyczne pierścienia aromatycznego. Wprowadzenie większej liczby grup wodorotlenowych nie zwiększa jednak siły działania: dwufenole są słabsze w działaniu od fenolu. Jednakże z wprowadzeniem dalszej grupy wodorotlenowej mogą się zjawiać inne dodatnie właściwości, jak np. obniżenie działania żrącego lub zwiększenie zdolności redukcyjnej. Z tego powodu do antyseptyki błon śluzowych w okulistyce i w dermatologii używane są wielofenole, najczęściej dwufenole.

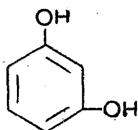
Dwufenole mają działanie zbliżone do fenolu. Różne jednak położenie grup wodorotlenowych w pierścieniu powoduje pewne różnice w działaniu farmakodynamicznym. Najmniej toksycznym i drażniącym z trzech dwufenoli: pirokatechiny, rezorcyny i hydrochinonu jest m-dwuhydroksybenzen = rezorcyna. Dwufenole mają duże powinowactwo do tlenu, są zatem czynnikami redukującymi, zwłaszcza w roztworach alkalicznych. W tej postaci mają zastosowanie w fotografii jako wywoływacze (hydrochinon).

W ustroju dwufenole ulegać mogą częściowemu utlenieniu do związków zabarwionych, warunkując tym samym ciemne zabarwienie moczu. Wydalane są z moczem w postaci związanej z kwasem siarkowym lub glikuronowym.

Z trzech dwufenoli w lecznictwie zastosowanie znalazła:

REZORCYNA — *RESORCINUM*

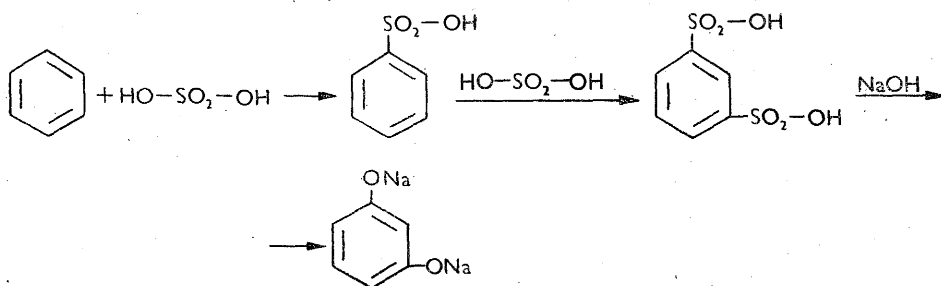
Resorcinolum. m-Dwuhydroksybenzen. (FP III).



$C_6H_6O_2$

Bezbarwne lub niemal bezbarwne kryształy bez zapachu, o słodkawym drapiącym smaku. Na świetle ulega stopniowo zabarwieniu na różowo. Rozpuszcza się w 1 części wody, w 1 części spirytusu, w 20 częściach oleju. Łatwo rozpuszcza się w eterze, glicerynie; trudno w chloroformie. Temp. topn. 110—112°.

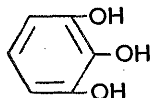
Otrzymuje się ją przez bezpośrednie sulfonowanie benzenu dymiącym kwasem siarkowym w temp. 250°. Lepszą jednak wydajność uzyskuje się sulfonując benzen stężonym kwasem siarkowym. Otrzymaną w ten sposób pochodną — kwas benzenosulfonowy poddaje się dalszemu sulfonowaniu. Powstały wówczas kwas m-benzenodwusulfonowy lub jego sól sodowa stapia się z wodorotlenkiem sodowym. W tych warunkach tworzy się pochodna sodowa rezorcyny:



W lecznictwie rezorcyna stosowana jest w chorobach skóry. W silnym stężeniu działa ona żrąco i rozpuszczająco na naskórek, w roztworach rozcieńczonych jest tylko antyseptykiem.

PIROGALOL — *PYROGALLOLUM*

Acidum pyrogallicum. 1,2,3-Trójhydroksybenzen.

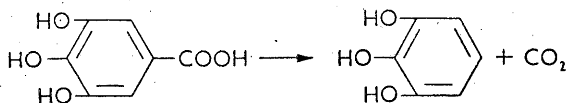


$C_6H_6O_3$

Białe lśniące igiełki lub płatki o gorzkim smaku. Rozpuszcza się w 1,7 części wody, w 1,5 części spirytusu i w 1,5 części eteru. Roztwór

pirogalolu na powietrzu wykazuje odczyn kwaśny, stąd jego nazwa — kwas pirogalusowy. Temp. topn. 130—133°.

Otrzymuje się go przez rozkład kwasu galusowego, który ogrzewa się w autoklawie w temp. 200—220° w ciągu pół godziny. Rozkład prowadzi się w obecności 2—3-krotnej ilości wody:



Najważniejszą właściwością pirogalolu jest jego silne powinowactwo do tlenu. Redukuje on sole srebra już w temperaturze pokojowej. Dzięki właściwościom pochłaniania tlenu ma on zastosowanie w analizie gazowej.

Z powierzchni skóry pirogalol ulega stosunkowo łatwo resorpcji. Z ustroju wydalany jest częściowo w postaci nie zmienionej w połączeniu z kwasem siarkowym, częściowo przekształca się w nie znaną bliżej substancję, która zabarwia mocz na zielono.

Na powierzchnię ran i śluzówek pirogalol działa słabo żrąco, na skórę nienaruszoną — lekko drażniąco. Zabarwia skórę na czarno. Zastosowany na większej powierzchni może prowadzić do zatruć. W lecznictwie bywa stosowany w łuszczycy *(psoriasis)* i w niektórych chorobach skóry.

Wprowadzenie łańcucha bocznego do cząsteczki fenoli potęguje działanie antyseptyczne. Tak np. tymol jest silniejszy od fenolu. Pochodne takie odznaczają się poza tym słabszym działaniem żrącym i mniejszą toksycznością. Do stosowanych w lecznictwie pochodnych fenoli, mających łańcuch boczny należą:

KREZOL SUROWY — *CRESOLUM CRUDUM*

Acidum carbolicum crudum. Surowy kwas karbolowy. (FP III).

Żółta lub żółtobrunatna przezroczysta ciecz o ostrym, przenikliwym zapachu. Na powietrzu, świetle i podczas przechowywania ciemnieje. Temp. wrzenia 185—205°.

Preparat stosowany w lecznictwie jest mieszaniną trzech krezoli, o-, m- i p-krezolu, przy czym głównym składnikiem jest m-krezol, obok którego występują drobne ilości fenolu.

Surowy krezol stosowany jest do dezynfekcji narzędzi i naczyń. Jedną z zasadniczych wad krezolu jest jego mała rozpuszczalność w wodzie, znacznie mniejsza niż fenolu. Z szeregu preparatów, wyprodukowanych w celu zwiększenia jego rozpuszczalności, najlepszymi okazały się preparaty z mydłem alkalicznym.

Obok surowego krezolu w lecznictwie stosuje się również:

TRÓJKREZOL — *TRICRESOLUM*

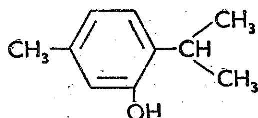
Entericresol. Enterol, (FP III).

Mieszanina trzech krezoli. Bezbarwna lub jasnożółta dość gęsta ciecz o zapachu fenolowym i drażniącym działaniu na błony śluzowe. Na świetle i podczas przechowywania ciemnieje. Rozpuszcza się w około 50 częściach wody, łatwo rozpuszcza się w alkoholu, eterze, chloroformie i glicerynie. Temp. wrzenia 190—205°.

Stosowany jest do sterylizacji płynów iniekcyjnych.

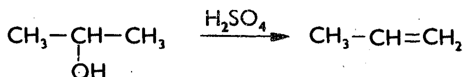
TYMOL — *THYMOLUM*

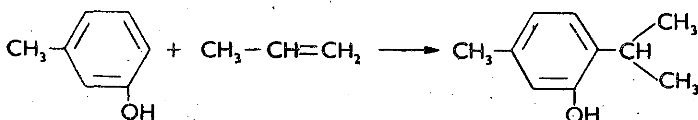
p-Izopropylo-m-krezol. 1-Metylo-3-hydroksy-4-izopropylobenzen. (FP III).



$C_{10}H_{14}O$

Bezbarwne przezroczyste kryształy o zapachu olejku tymiankowego i smaku korzennym, lekko piekącym. Lotny z parą wodną. Słabo rozpuszcza się w wodzie (1 : 1000). Rozpuszcza się w 1 części spirytusu, 1,5 części eteru, 1 części chloroformu. Otrzymuje się go z olejków niektórych roślin. Syntetycznie otrzymuje się go z m-krezolu i alkoholu izopropylowego w obecności kwasu siarkowego:



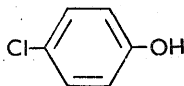


Jest to antyseptyk znacznie silniejszy niż fenol i krezole. Już w roztworze 1 : 3000 zapobiega on rozwojowi bakterii ropnych. W lecznictwie stosowany jest zewnętrznie do płukania gardła, do inhalacji i w roztworach do kompresów. Do wewnątrz podaje się go bardzo rzadko jako antyseptyk jelitowy w przypadku biegunek, oraz jako środek przeciwrobaczy. Tymol jest nierozpuszczalny w wodzie, wskutek tego nie resorbuje się z przewodu pokarmowego i dlatego nie wywiera działania trującego. Może jednak ulec resorpcji, jeżeli jest podawany równocześnie alkohol. Wówczas jest on silną trucizną paraliżującą ośrodkowy układ nerwowy.

Wprowadzenie atomu chloru do cząsteczki fenolu powoduje wyraźny wzrost właściwości antyseptycznych. Wpływ łańcucha bocznego zaznacza się tu również. Otrzymane pochodne mają silniejsze działanie. Do tego szeregu pochodnych należą:

PARACHLOROFENOL — *PARACHLORPHENOLUM*

Phenolum parachloratum. p-Monochlorphenolum. 1-Chloro-4-hydroksybenzen. (FP III).





C_6H_5OCl

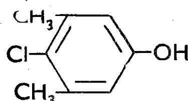
Bezbarwne lub różowe kryształy o specyficznym zapachu. Rozpuszcza się w 70 częściach wody, łatwiej w mieszaninie wody z gliceryną. Łatwo rozpuszcza się w spirytusie, eterze i roztworach wodorotlenków potasowców. Temp. topn. 37—41°.

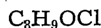
Otrzymuje się go przez chlorowanie fenolu.

Ma zastosowanie jako środek dezynfekujący.

CHLOROKSYLENOL

p-Chloro-m-xylenolum. 1-Hydroksy-3,5-dwumetylo-4-chlorobenzen.

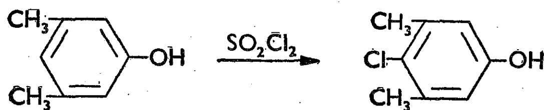




C_8H_9OCl

Bezbarwne kryształy o słabym zapachu fenolu. Trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo w większości rozpuszczalników organicznych. Temp. topn. 114°.

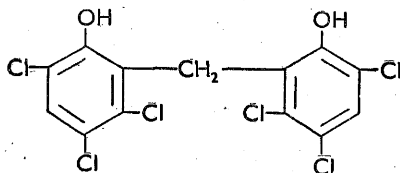
Otrzymuje się go z symetrycznego m-ksylenolu, chlorując go za pomocą chlorku sulfurylu:

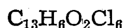


Jest to antyseptyk czynny przeciwko streptokokom.

HEXACHLOROPHEN

Exophen. Gamophen. Hex-O-San. Surgi-Cen. Surofene. 2,2'-metyleno-bis--(3,4,6-trójchlorofenol).





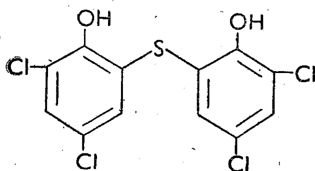
$C_{13}H_6O_2Cl_6$

Biały lub jasnobrązowy krystaliczny proszek bez zapachu lub o słabym zapachu fenolu. Nie rozpuszcza się w wodzie, łatwo rozpuszcza się w alkoholu. Na świetle ulega rozkładowi. Temp. topn. 161—167°.

Lek ten stosuje się w postaci maści, pasty w zwalczaniu dermatoz, leczeniu ran.

BITHIONOL

2,2'-Tio-bis-(4,6-dwuchlorofenol).



$C_{12}H_6O_2SCl_4$

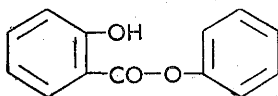
Biały lub szarawy proszek krystaliczny bez zapachu lub o słabym aromatycznym lub fenolowym zapachu. Rozpuszcza się w alkoholu, eterze, chloroformie, acetonie oraz w roztworach wodorotlenków alkalicznych. Nie rozpuszcza się w wodzie. Temp. topn. 186—189°.

Właściwości przeciwbakteryjne występują również u fenolokwasów. Do fenolokwasów o działaniu antyseptycznym należy kwas salicylowy.

Zastąpienie wodoru grupy karboksylowej w kwasie salicylowym resztą fenylową daje grupę związków otrzymaną po raz pierwszy przez Marcelego Nenckiego i nazwaną salolami. Głównym przedstawicielem tej grupy leków jest:

SALOL — *SALOLUM*

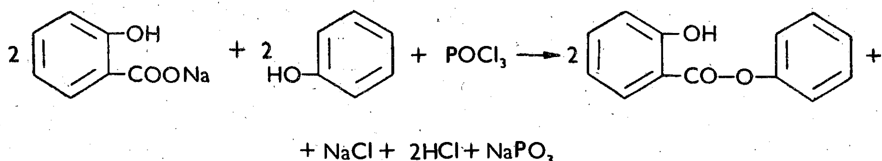
Ester fenylowy kwasu salicylowego. *Phenylium salicylicum. Phenolum salicylatum.* (FP III).



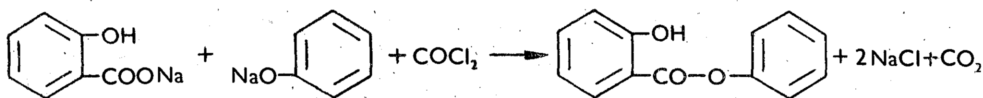
$C_{13}H_{10}O_3$

Biały krystaliczny proszek o słabym swoistym zapachu i smaku. Niemal nie rozpuszcza się w wodzie, rozpuszcza się w 10 częściach spirytusu, bardzo łatwo w chloroformie i eterze. Temp. topn. 41—43°.

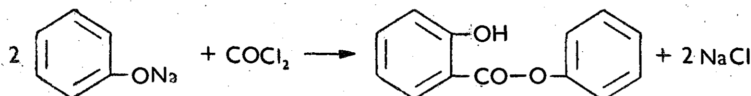
Otrzymuje się go z kwasu salicylowego lub salicylanu sodowego działając fenolem w temp. 120—130° w obecności tlenochlorku fosforu. Zamiast tlenochlorku fosforu można zastosować pięciochlorek fosforu. Reakcja ta została przeprowadzona po raz pierwszy przez Nenckiego w r. 1886. Przebiega ona w następujący sposób:



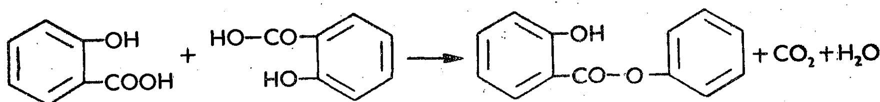
Można go również otrzymać działaniem tlenochlorku węgla na mieszaninę salicylanu i fenolanu sodowego lub potasowego w podwyższonej temperaturze:



Poza tym salol można otrzymać działaniem tlenochlorku węgla na fenolan sodowy lub potasowy w temp. 150—180°. Proces ten jest uproszczeniem poprzedniego, ponieważ wskutek podwyższenia temperatury z fenolanu sodowego powstaje najpierw kwas salicylowy, który następnie ulega estryfikacji:

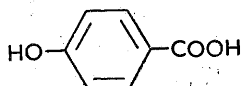


Wreszcie przez stopniowe ogrzewanie kwasu salicylowego w temp. 160—240° doprowadza się do jego autoestryfikacji z utratą cząsteczki CO_2 i wody:



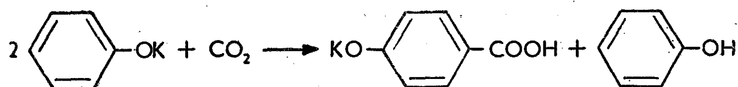
Salole są ciałami stałymi. Wskutek łatwej hydrolizy w środowisku alkalicznym, ulegają one powolnemu rozkładowi w jelitach przy współudziale bakterii jelitowych. Produkty zmydlania (kwas salicylowy i fenol) zostają resorbowane, a następnie wydalane przez nerki. Z tego względu normalna dawka nie prowadzi do zatrucia. Rozpad ten warunkuje właściwości przeciwbakteryjne salolu. Ponieważ jednak oba jego składniki zostają szybko resorbowane, wskutek tego działanie antyseptyczne salolu w jelitach jest krótkotrwałe. Jest on jednak antyseptykiem dróg moczowych, stosowano go w zapaleniu pęcherza moczowego. Służy on nadto do pokrywania pigułek.

KWAS p-HYDROKSYBENZOESOWY



$C_7H_6O_3$

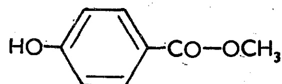
Bezbarwne kryształy słabo rozpuszczalne w wodzie; temp. topn. 210°. Otrzymuje się go działaniem dwutlenku węgla na fenolan potasowy w temp. 180°. Można go otrzymać również działaniem czterochlorku węgla na fenol w roztworze alkalicznym:



Sam kwas p-hydroksybenzoesowy nie znalazł zastosowania w lecznictwie, jednak jego niektóre pochodne mają zastosowanie jako leki antyseptyczne. Do nich należą:

NIPAGINA M

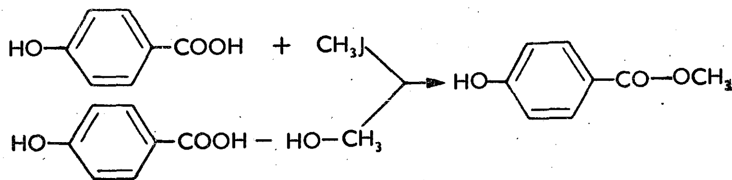
Methylparaben. Solbrol M. *Methylium p-oxybenzoicum.* Ester metylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego.



$C_8H_8O_3$

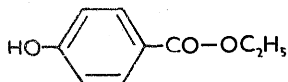
Biały krystaliczny proszek bez zapachu, o palącym smaku. Trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu, eterze, acetonie. Temp. topn. 126—127°.

Otrzymuje się go przez ogrzewanie kwasu p-hydroksybenzoesowego z jodkiem metylu w roztworze ługu sodowego, lub też przez estryfikację kwasu p-hydroksybenzoesowego alkoholem metylowym w obecności chlorowodoru gazowego:



NIPAGINA A

Nipagin. *Aethylparabenum.* Ester etylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego. (FP III).



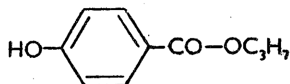
$C_9H_{10}O_3$

Biały krystaliczny proszek prawie bez zapachu i smaku. Trudno rozpuszcza się w wodzie (1 : 1300). Łatwo w spirytusie (1 : 2), eterze (1 : 4), chloroformie (1 : 14). Temp. topn. 114—118°.

Otrzymuje się ją przez ogrzewanie kwasu p-hydroksybenzoesowego z jodkiem etylowym w roztworze ługu sodowego.

NIPASOL

Propylparabenum. Propylium p-oxybenzoicum. Ester propylowy kwasu p-hydroksybenzoesowego.



$C_{10}H_{12}O_3$

Biały krystaliczny proszek. Trudno rozpuszcza się w wodzie, łatwo w alkoholu, eterze, acetonie. Temp. topn. 95—96°.

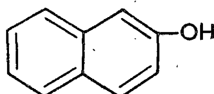
Otrzymuje się go w podobny sposób jak i poprzednie estry.

Estry kwasu p-hydroksybenzoesowego mają właściwości bakteriobójcze, są antyseptykami stosowanymi jako środki konserwujące produkty farmaceutyczne, takie jak kremy, maście, emulsje. Estry kwasu p-hydroksybenzoesowego działają przeciwbakteryjnie około 14 razy silniej niż salicylany i 27 razy silniej niż benzoesany.

Do grupy leków przeciwbakteryjnych szeregu fenoli zaliczyć należy również naftole.

β-NAFTOL — *NAPHTHOLUM BETA*

Beta-naftol. (FP III).



$C_{10}H_8O$

Drobne, błyszczące, krystaliczne blaszki albo biały, krystaliczny proszek o żółtym odcieniu, bardzo słabym zapachu fenolu i ostrym piekącym smaku. Rozpuszcza się w 75 częściach wody wrzącej, w 1000 częściach wody zimnej, w 1,5 części eteru, w 2 częściach spirytusu, w 20 częściach chloroformu. Temp. topn. 121—122°.

Beta-naftol ma właściwości farmakodynamiczne podobne do wszystkich innych członów szeregu fenolowego. Jego bakteriobójcze działanie jest silniejsze niż fenolu. W postaci par lub rozcieńczonych roztworów drażni on błony śluzowe. Stężone roztwory uszkadzają również skórę nieuszkodzoną. Stosowany przez czas dłuższy działa drażniąco i nekrotyzująco. Naftole są bardzo łatwo resorbowane przez skórę, a podczas wydalania silnie drażnią nerki i mogą powodować ich ostre zapalenie.

Preparaty naftolu w postaci maści lub roztworów należy stosować tylko na małej powierzchni skóry z uwagi na drażniące działanie beta-naftolu na nerki.

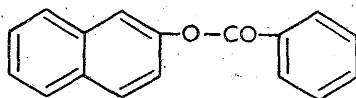
Przy dłuższym stosowaniu β-naftolu konieczne jest badanie moczu na obecność białka. W chorobach nerek naftolu stosować nie można. Był on

również używany jako antyseptyk żołądkowo-jelitowy oraz środek przeciwrobaczy.

Naftole, jak i fenole, mają charakter kwaśny i mogą tworzyć sole — naftolany lub estry. Z estrów naftoli w lecznictwie stosowany jest:

BENZOESAN NAFTOLU — *NAPHTHOLUM BENZOICUM*

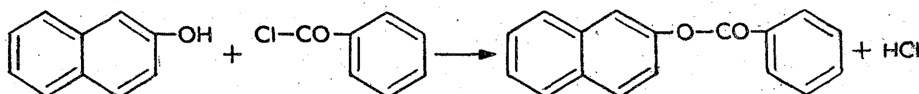
Benzonaftol. Benzoesan β-naftolu. *Naphthylium benzoicum.* (FP III).



$C_{17}H_{12}O_2$

Biały o lekkoróżowawym odcieniu, drobnokrystaliczny proszek lub igiełki bez zapachu i smaku. W wodzie niemal nie rozpuszcza się. Trudno rozpuszcza się w spirytusie, rozpuszcza się w 30 częściach eteru, łatwo w chloroformie. Temp. topn. 107—109°.

Otrzymuje się go działaniem chlorku benzoilu na β-naftol:



Jest to mało trujący antyseptyk jelitowy. Przechodzi on przez żołądek bez zmian, dopiero w jelitach ulega rozkładowi. Pod działaniem środowiska alkalicznego ulega zmydleniu rozpadając się na β-naftol i kwas benzoesowy. Oba te składniki obdarzone są właściwościami przeciwbakteryjnymi.

Z ustroju benzonaftol wydalany jest w postaci związanej z kwasem hipurowym.

Do leków przeciwbakteryjnych szeregu fenoli zaliczyć należy również glikozydy, pochodne antrachinonu. Ta grupa leków pod względem farmakodynamicznym daje dwa szeregi pochodnych:

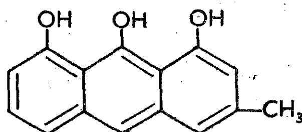
a) o działaniu przeczyszczającym,

b) o działaniu przeciwbakteryjnym.

Do pochodnych o właściwościach przeciwbakteryjnych należą:

CHRYZAROBINA — *CHRYSAROBINUM*

Araroba oczyszczona. *Araroba depurata. Pulvis Goa depuratus. Antrarobinum.* 3-Metylo-1,8-dwuhydroksyantranol. (FP III).



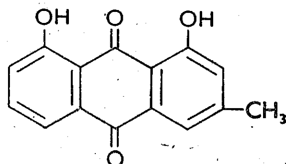
$C_{15}H_{12}O_3$

Żółty krystaliczny proszek, rozpuszcza się w 2000 częściach wody gorącej, w 300 częściach spirytusu gorącego, w 40 częściach chloroformu. Temp. topn. 203—204°.

Preparat farmakopealny jest mieszaniną szeregu pochodnych, może zawierać:

KWAS CHRYZOFANOWY — *ACIDUM CHRYSOPHANICUM*

Rumicyna. 3-Metylo-1,8-dwuhydroksyantrachinon.



$C_{15}H_{10}O_4$

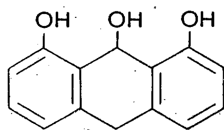
Złotożółty krystaliczny proszek bez zapachu, o gorzkim smaku. W wodzie nie rozpuszcza się, słabo rozpuszcza się w alkoholu, rozpuszcza się w 31 częściach chloroformu i 71 częściach benzenu. Temp. topn. 162°.

Związek ten występuje w wielu roślinach, zwłaszcza w rabarbarze i senesie. Otrzymuje się go z chryzarobiny przez utlenianie jej roztworu na powietrzu. W tych warunkach powstaje mieszanina bardzo skomplikowana, bogata w pochodne kwasu chryzofanowego. Zakwaszenie kwasem solnym powoduje wytrącenie się kwasu chryzofanowego, który następnie oczyszcza się, krystalizując z alkoholu.

Stosuje się go w postaci maści lub roztworu w kolodium w leczeniu chorób skórnych. Ponieważ jest to środek drażniący, stosować go należy ostrożnie. Podany *per os* jest silną trucizną. Kwas chryzofanowy jest niebezpieczny, ponieważ jego pył może powodować ropne zapalenie spojówek.

DWUOKSYANTRANOL — *DIOXYANTHRANOL*

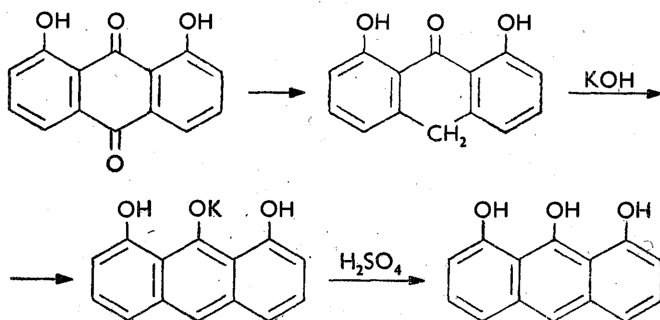
Anthralin. Anthrarobin. Cignolin. Derobin. Dithranol. 1,8-Dwuhydroksyantranol.



$C_{14}H_{10}O_3$

Żółty krystaliczny proszek bez zapachu i smaku. Nie rozpuszcza się w wodzie, trudno rozpuszcza się w alkoholu i eterze, rozpuszcza się w chloroformie, acetonie, benzenie. Temp. topn. 174—178°.

Otrzymuje się go przez redukcję 1,8-dwuhydroksyantrachinonu za pomocą cyny i kwasu octowego. Powstały antron rozpuszczony w ługu sodowym i następnie wytrącony kwasem siarkowym daje odpowiedni antranol:



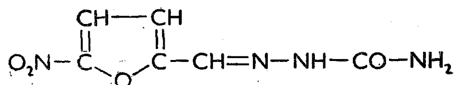
Ditranol ma właściwości podobne do chryzarobiny. Jest jednak od niej 3 do 4 razy aktywniejszy i mniej toksyczny. Stosuje się w leczeniu chorób skórnych, łuszczycy.

7. POCHODNE FURANU

Pochodne furanowe, zawierające grupę nitrową w pozycji 5 oraz łańcuch boczny w pozycji 2, są obdarzone właściwościami antybakteryjnymi. Do takich pochodnych należą:

NITROFURAZON

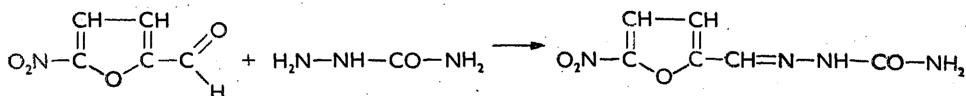
Furacin. Vabrocid. 5-Nitro-2-furaldehydosemikarbazon.



$C_6H_6N_4O_4$

Cytrynowożółty krystaliczny proszek bez zapachu. Przy ogrzewaniu zmienia zabarwienie do brunatnoczarnego. Prawie bez smaku, lecz wywołuje później uczucie gorzkiego smaku. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie, słabo w alkoholu.

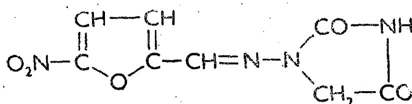
Otrzymuje się go działaniem nitrofurfurolu na semikarbazyd:



Związek ten stosuje się w infekcyjnych chorobach skóry i chorobach oczu.

NITROFURANTOIN

Furadantin. N-(5-Nitro-2-furfurylideno)-1-aminohydantoina.



$C_8H_6N_4O_5$

Żółty proszek o słabym zapachu i gorzkim smaku. W wodzie się nie rozpuszcza, bardzo słabo rozpuszcza się w alkoholu.

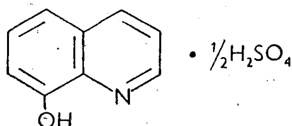
Jest to mało toksyczny lek przeciwbakteryjny, stosowany w leczeniu bakteryjnego zakażenia dróg moczowych. Podaje się go doustnie w dawce 5 do 8 mg/kg dziennie. Doustne podawanie tego preparatu może wywołać objawy działania ubocznego, jak wymioty, nudności. Działania tego unika się przez zmniejszenie dawki. Lek ten stosowany bywa w dermatologii, oftalmologii, szczególnie w przypadkach chirurgicznych, w otologii jako zewnętrzny antyseptyk.

8. POCHODNE CHINOLINY

Do tej grupy należą:

CHINOZOL — *CHINOSOLUM*

Siarczan 8-hydroksychinoliny.

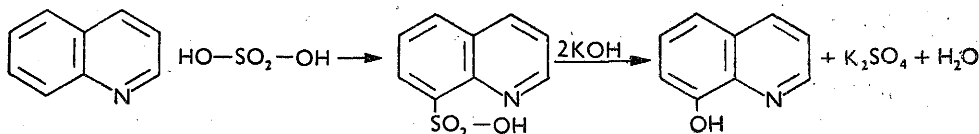




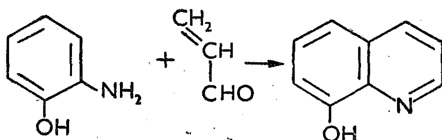
$C_9H_7NO \cdot {}^1/_2H_2SO_4$

Cytrynowożółty drobnokrystaliczny proszek o swoistym zapachu. Rozpuszcza się w 1,3 części wody, trudno rozpuszcza się w spirytusie, nie rozpuszcza się w eterze. Temp. topn. 175—178°.

Otrzymuje się go przez sulfonowanie chinoliny, a następnie powstały kwas 8-chinolinosulfonowy stapia się z wodorotlenkiem potasowym:

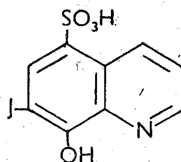


Można go również otrzymać przez kondensację o-aminofenolu z gliceryną w obecności ciała utleniającego i kwasu siarkowego:



Jest to antyseptyk stosowany w postaci 0,1 do 1% roztworu. Do płukania jamy ustnej stosuje się roztwory 0,03 do 0,1%.

Loretin. Anayodine. Tyren. Kwas 7-jodo-8-hydroksychinolino-5-sulfonowy, (FP III).




$C_9H_6NO_4JS$

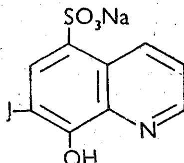
Żółty krystaliczny proszek, słabo rozpuszcza się w wodzie i spirytusie; nie rozpuszcza się w eterze, chloroformie, benzenie.

Antyseptyk stosowany na rany; daje dobre wyniki w leczeniu dezynterii pełzakowej.

Związek ten używany jest w lecznictwie również w postaci soli sodowej jako:

CHINIOFON — *CHINIOFONUM*

Yatren. Chiniofon sodowy.



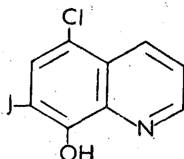

$C_9H_5NO_4SJNa$

Kanarkowożółty proszek o bardzo słabym zapachu, o smaku gorzkim, pozostawiającym posmak słodkawy. Rozpuszcza się w 25 częściach wody. Nie rozpuszcza się w alkoholu, eterze, chloroformie.

Preparat farmakopealny stanowi mieszaninę kwasu 7-jodo-8-hydroksychinolino-5-sulfonowego, jego soli sodowej i wodorowęglanu sodowego. Jest to środek przeciwko pełzakom. Podaje się go doustnie w postaci tabletek rozpuszczalnych w jelitach, zawierających 0,25 do 0,5 g preparatu, albo też w postaci roztworu w dawce 0,25 do 1 g trzy razy dziennie w ciągu 1 do 2 tygodni. Jest to lek stosunkowo nietrujący, mogący jednak wywołać biegunki.

VIOFORM

Dermoform. Jodochlorhydroxyquin. 7-Jodo-8-hydroksy-5-chlorochinolina.

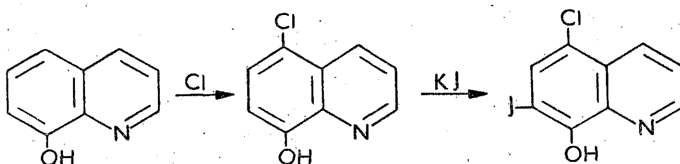



C_9H_5NOJCl

Brunatnożółty, gąbczasty, objętościowy proszek o słabym charakterystycznym zapachu. Praktycznie nie rozpuszcza się w wodzie i w alko-

holu. Rozpuszcza się w gorącym kwasie octowym. Pod wpływem światła ulega zmianom. Temp. topn. około 172°.

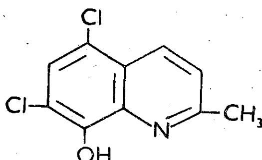
Otrzymuje się go przez chlorowanie o-hydroksychinoliny za pomocą chloru. Do powstałej chloro-o-oksychinoliny wprowadza się jod działaniem jodku potasowego w obecności wody chlorowej:



Antyseptyk stosowany w leczeniu ran jako namiastka jodoformu. Znalazł również zastosowanie w leczeniu biegunek pełzakowych.

STEROSAN

Siogène. Siostéran. 5,7-Dwuchloro-8-hydroksychinaldyna.



$C_{10}H_7NOCl_2$

Brunatnożółty bezpostaciowy proszek bez zapachu. W wodzie prawie się nie rozpuszcza. Temp. topn. 111—113°.

Stosuje się go w chorobach skórnych w postaci maści i pudrów 5%. W chorobach przewodu pokarmowego stosowany jest w postaci drażetek po 0,1 g. Do dezynfekcji jamy ustnej podaje się go w postaci pastylek po 0,002 g.

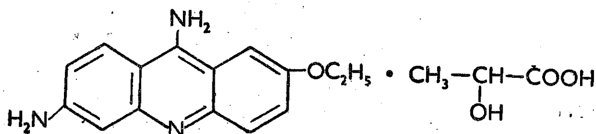
9. BARWNIKI

a. Pochodne akrydyny

Do używanych w lecznictwie pochodnych akrydyny o właściwościach przeciwbakteryjnych należą:

RYWANOL — *RIVANOLUM*

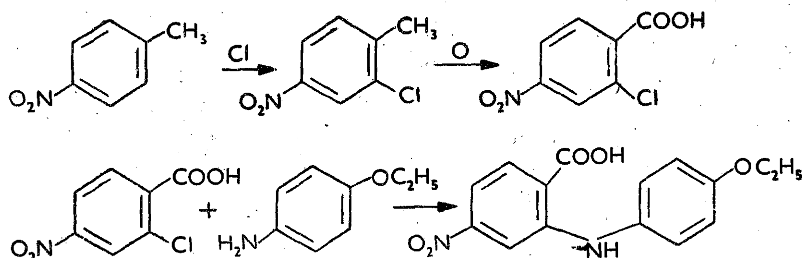
Akrycyd. Acrinol. Flavitrol. Mleczan 2-etoksy-6,9-dwuaminoakrydyny.



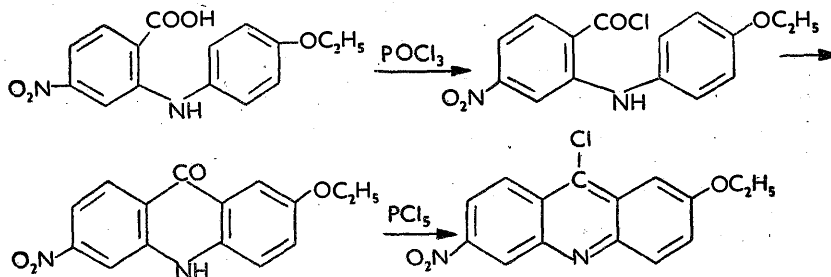
$C_{15}H_{15}N_3O \cdot C_3H_6O_3$

Żółty drobnokrystaliczny proszek o gorzkim smaku, bez zapachu. Rozpuszcza się w 50 częściach wody, w 9 częściach wody gorącej, w 100 częściach spirytusu wrzącego. Nie rozpuszcza się w eterze. Wodne roztwory rywanolu fluoryzują.

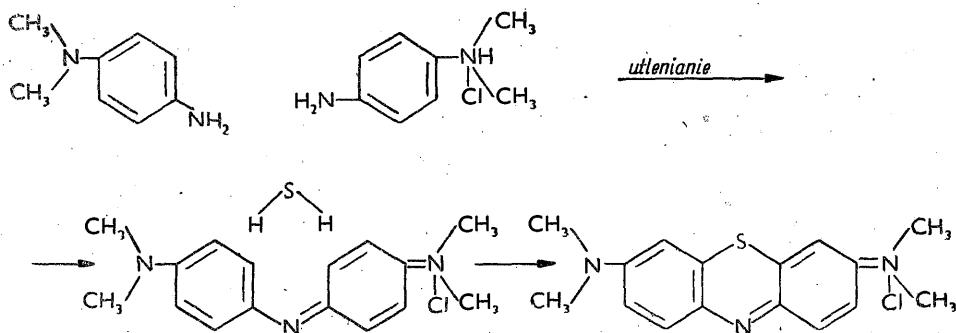
Otrzymuje się go przez chlorowanie p-nitrotoluenu w obecności żelaza, jako katalizatora. Powstały o-chloro-p-nitrotoluen utlenia się następnie do kwasu 2-chloro-4-nitrobenzoesowego, który wreszcie kondensuje się z p-fenetydyną:



Produkt kondensacji — kwas nitroetoksydwufenyloaminokarboksylowy przekształca się działaniem tlenochlorku fosforu lub pięciochlorku fosforu w 3-nitro-7-etoksy-9-chloroakrydynę:



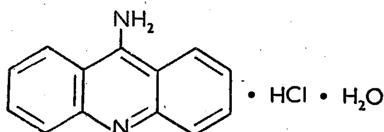
Grupę aminową wprowadza się do cząsteczki działaniem amoniaku, po czym po redukcji chlorkiem cynawym i kwasem solnym otrzymuje się rywanol:



Stosuje się go zewnętrznie przy ranach i procesach ropnych, używając roztworów 1 : 1000 lub 1 : 5000.

AMINAKRYNA

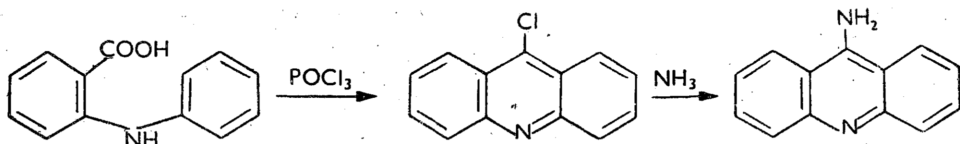
Aminacrinae hydrochloridum. Chlorowodorek 5-aminoakrydyny.




$C_{13}H_{10}N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Jasnożółty krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Rozpuszcza się w 300 częściach wody, rozpuszcza się w alkoholu, glicerynie. Prawie nie rozpuszcza się w eterze i chloroformie.

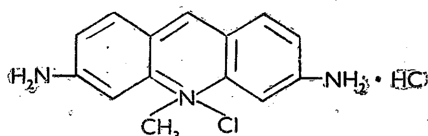
Otrzymuje się ją działaniem tlenochlorku fosforu na kwas N-fenyloantranilowy. Powstały produkt po dodaniu węglanu amonowego w fenolu przekształca się w aminoakrydynę:

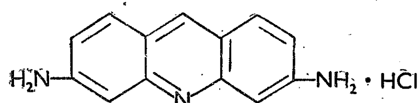


Jest to silny antyseptyk.

TRYPAFLAWINA — *TRYPAFLAVINUM*

Acriflavinum. Flavacrinum. Flavacridinum hydrochloricum.

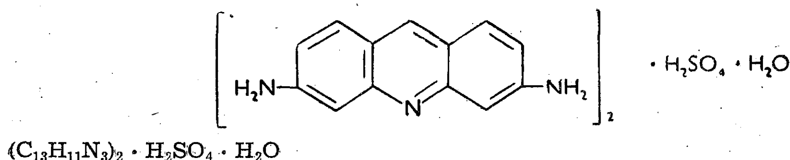




Preparat stanowi mieszaninę akryflawiny, to jest chlorowodorku 2,8-dwuamino-10-metyloakrydyny oraz proflawiny, tj. dwuchlorowodorku 2,8-dwuaminoakrydyny. Jest to pomarańczowoczerwony lub brunatnawoczerwony krystaliczny proszek bez zapachu. Rozpuszcza się w 3 częściach wody, łatwo rozpuszcza się w spirytusie.

SIARCZAN PROFLAWINY — *PROFLAVINUM SULFURICUM*

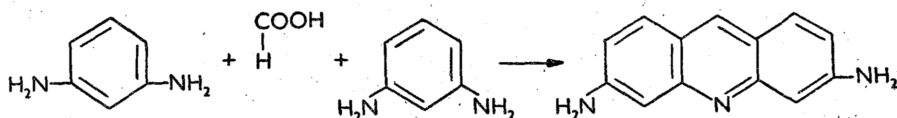
Proflavinae hemisulfas. Septoflavina.



$(C_{13}H_{11}N_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$

Pomarańczowy lub czerwony krystaliczny proszek bez zapachu, o smaku gorzkim. Jest higroskopijny. Rozpuszcza się w 150 częściach wody przy 13,5°, w 1 części wody wrzącej, w 32 częściach gliceryny. Bardzo trudno rozpuszcza się w eterze, chloroformie.

Otrzymuje się go przez ogrzewanie m-fenylenodwuaminy z kwasem mrówkowym i gliceryną:



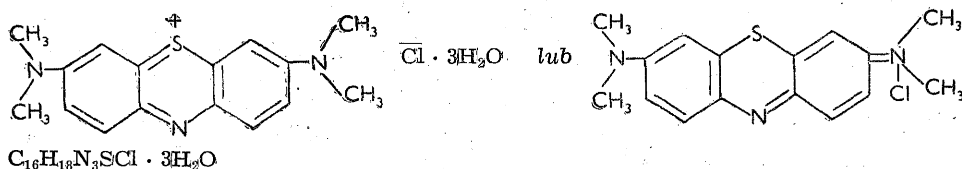
Antyseptyk stosowany w leczeniu ran, infekcji skóry, jamy ustnej. Używany jest w roztworach 0,1—1-procentowych.

b. Barwniki tiazynowe

Przedstawicielami tej grupy są:

BŁĘKIT METYLENOWY — *METHYLENUM COERULEUM*

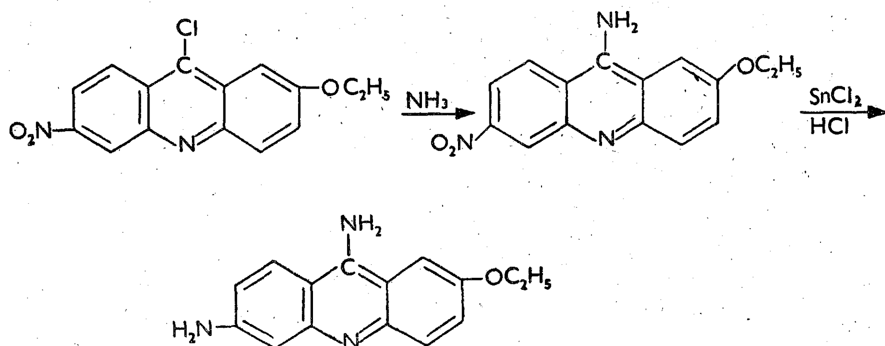
Chlorek czterometylotioniny. Chlorek czterometylodwuaminotiazyny. *Tetramethylthionin chloridum. Methylthioninae chloridum.* Chlorek 3,6-bis-(dwumetyloamino)-fenotiazoniowy. (FP III).



$C_{16}H_{18}N_3SCl \cdot 3H_2O$

Ciemnozielone kryształy o metalicznym połysku albo ciemnozielony proszek. Rozpuszcza się w około 25 częściach wody, dając roztwór zabarwiony na niebiesko. Rozpuszcza się w 65 częściach spirytusu, dając roztwór o odcieniu zielonym. Nie rozpuszcza się w eterze.

Otrzymuje się go działaniem siarkowodoru na asymetryczną dwumetylo-p-fenylenodwuaminę w obecności utleniacza, np. chlorku żelazowego:

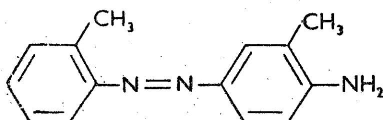


Antyseptyk zewnętrzny i wewnętrzny. Stosowany jako antyseptyk dróg moczowych i płciowych. Ma on poza tym właściwości analgetyczne. Podany w postaci zastrzyków dożylnych działa jako środek pobudzający ośrodek oddechowy.

c. Barwniki azowe

Przedstawicielami tej grupy są:

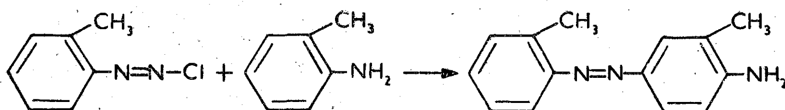
AMINOAZOTOLUEN



$C_{14}H_{15}N_3$

Czerwonobrunatny krystaliczny proszek. Łatwo rozpuszcza się w alkoholu, eterze. Temp. topn. 100—102°.

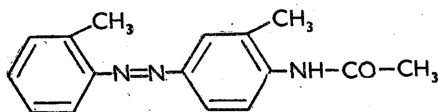
Otrzymuje się go działaniem o-toluidyny na dwuazowaną o-toluidynę:



Lek przeciwbakteryjny stosowany przy oparzeniach i ranach.

AZODERMIN

Acetyloaminoazotoluen.



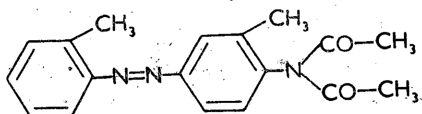
$C_{16}H_{17}N_3O$

Żółtoczerwony krystaliczny proszek. Rozpuszcza się w chloroformie, trudno w eterze i alkoholu. Temp. topn. 185—186°.

Środek przeciwbakteryjny i keratoplastyczny, stosowany w postaci 2% maści w leczeniu chorób skórnych.

PELLIDOL

Dimazon. Dwuacetyloaminoazotoluen.



$C_{18}H_{19}N_3O_2$

Jasnopomarańczowy proszek. Nie rozpuszcza się w wodzie; rozpuszcza się w alkoholu, eterze, chloroformie. Występuje w dwóch odmianach o temp. topnienia 65 oraz 75°.

Stosowany jest tak samo jak lek poprzedni.

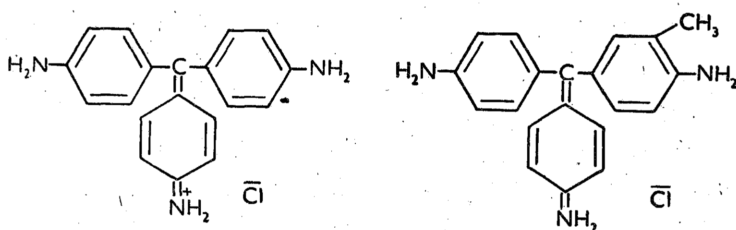
d. Barwniki trójfenylometanowe

Do stosowanych w lecznictwie antyseptyków tej grupy należą:

FUKSYNA — *FUCHSIN*

Magenta. Rubine. Chlorowodorek rozaniliny.

Preparat ten stanowi mieszaninę chlorowodorków p-rozaniliny = anhydro-tri-p-aminotrójfenylometanolu oraz rozaniliny = anhydro-tri-p--aminodwufenylotoluilometanolu:



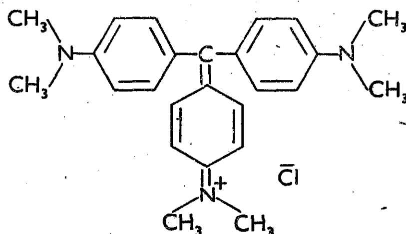
Metalicznie zielone kryształy, rozpuszczają się w wodzie i alkoholu, dając czerwone roztwory.

Metylowanie grupy aminowej fuksyny prowadzi do barwników zmieniających swoje zabarwienie w miarę wzrostu liczby wprowadzonych grup metylowych — od zielonego do niebieskiego.

Do dalszych pochodnych tego szeregu należą:

FIOLET KRYSTALICZNY — *CRYSTAL VIOLET*

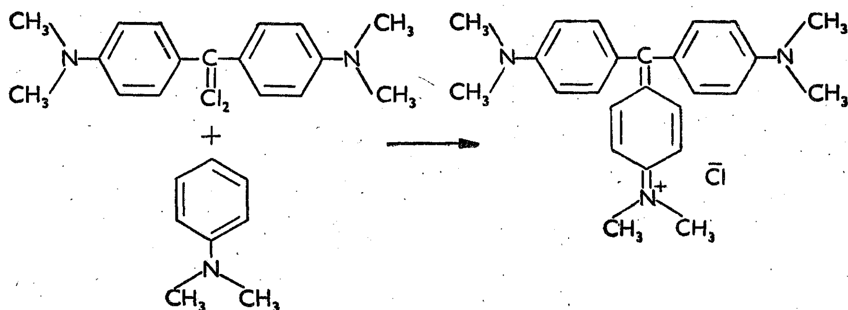
Fiolet Gentiana. Viola Crystallina. Chlorowodorek metylorozaniliny. Chlorowodorek sześciometylo-p-rozaniliny.



$C_{25}H_{30}N_3Cl$

Ciemnozielony proszek lub zielonkawe błyszczące kawałki o metalicznym połysku. Rozpuszcza się w wodzie, spirytusie, glicerynie, chloroformie. Nie rozpuszcza się w eterze.

Otrzymuje się go działaniem α,α-dwuchloro-4,4'-bis-dwumetyloamino-dwufenylometanu na dwumetyloanilinę:

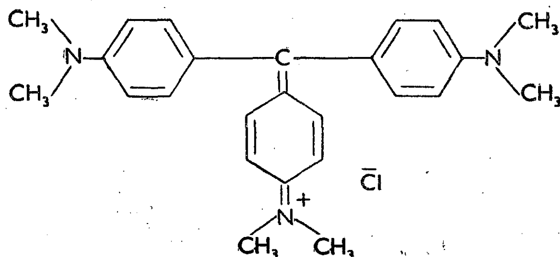


Powstaje tu mieszanina sześciometylo-p-rozaniliny i pięciometylo-p-rozaniliny.

Farmakopea Polska nie określa zawartości poszczególnych składników, wymieniając preparat o nazwie:

PIOKTANINA — *PYOCTANINUM COERULEUM*

Fiolet gencjanowy. Fiolet metylowy. Methyl-violet. Chlorowodorek metylorozaniliny. (FP III).



Ciemnozielony krystaliczny proszek o metalicznym połysku. Rozpuszcza się w około 25 częściach wody, rozpuszcza się w spirytusie, chloroformie, glicerynie. Nie rozpuszcza się w eterze.

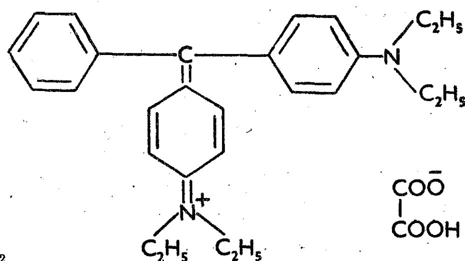
Nie drażniący lek przeciwbakteryjny o selektywnym działaniu na postacie Gram-dodatnie. W postaci 0,5% wodnego roztworu stosowany jest w leczeniu oparzeń, czyraków. Ma on również zastosowanie jako lek przeciwrobaczy.

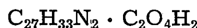
Może być podany *per os,* jednak w kapsułkach rozpuszczających się w jelicie.

Podany doustnie wywołuje wymioty, bóle głowy, biegunki. Stosowane dawki wynoszą od 0,01 do 0,03 g.

ZIELEŃ BRYLANTOWA — *VIRIDE NITENS*

Czteroetylodwuaminotrójfenylometanu szczawian.




$C_{27}H_{33}N_2 \cdot C_2O_4H_2$

Zielonawozłociste kryształki lub złocistozielony proszek. Rozpuszcza się w 50 częściach alkoholu, 50 częściach wody, w chloroformie, dając roztwory zabarwione na zielono.

Lek przeciwbakteryjny, stosowany w leczeniu ran i oparzeń. Używany jest w postaci 0,05 lub 0,1% roztworów.

10. DETERGENTY

Detergentia od *detergo* — oczyszczam, są to substancje przeciwbakteryjne, które mają równocześnie zdolność obniżania napięcia powierzchniowego. Wskutek tej właściwości detergent umieszczony na powierzchni nie ulegającej zwilżeniu, zwiększa powierzchnię styku, sprzyja tworzeniu się emulsji, a tym samym ułatwia dostęp środka przeciwbakteryjnego do powierzchni komórki. Ponieważ mechanizm działania tych leków polega na zjawisku powierzchniowym, często nazywa się je *sufractantia.*

Pod względem chemicznym detergenty stanowią związki o wysokim ciężarze cząsteczkowym, mające grupę hydrofobową. Działanie tych związków może zależeć od ich dysocjacji. Zależnie od tego, w którym jonie znajdzie się grupa hydrofobowa, związki tej grupy dzielimy na:

1. Detergenty anionowe; 2. Detergenty kationowe.

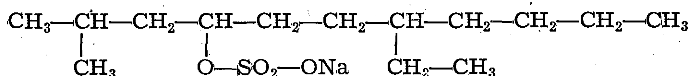
a. Detergenty anionowe

Tu należą takie związki, u których grupa hydrofobowa występuje w anionie. Są to sole sodowe kwasów o wysokim ciężarze cząsteczkowym, jak np. mydła, siarczany alkaliczne, sole kwasów żółciowych.

Przedstawicielem detergentów anionowych jest:

SOTRADECOL

Siarczan tetradecylosodowy. 7-Etylo-2-metylo-4-hendekanolosiarczan sodowy.



Jest to związek stały o konsystencji wosku, koloru białego. Rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. 5% wodny roztwór jest klarowny i bezbarwny. Jego pH zawarte jest w granicach od 6,5 do 9,0.

Związek ten, jako detergent anionowy, ułatwia działanie antyseptyków, do których bywa dodawany. W roztworach buforowanych bywa stosowany w leczeniu żylaków.

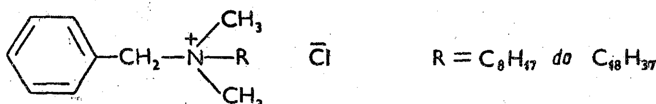
b. Detergenty kationowe

Kationowe detergenty są to sole zasad o wysokim ciężarze cząsteczkowym, których kation nosi ładunek dodatni i jest grupą hydrofobową. Tu należą pewne czwartorzędowe związki amoniowe oraz pewne pochodne alkilopirydyniowe. Są to związki chemicznie czynne i łatwo ulegające adsorpcji. Wskutek tego wnikają przez błony komórek drobnoustrojów i działają na nie farmakodynamicznie. Działanie tych leków jest jednak ograniczone na skutek obecności białek. Detergenty anionowe (mydła) mają powinowactwo do kationowych i wskutek tego hamują ich działanie. Z tego względu przed zastosowaniem detergentów kationowych na powierzchnię skóry, uprzednio oczyszczoną za pomocą mydła, skórę należy dobrze wypłukać najpierw wodą, a następnie 70° spirytusem.

Do tej grupy detergentów należą:

ZEPHIROL

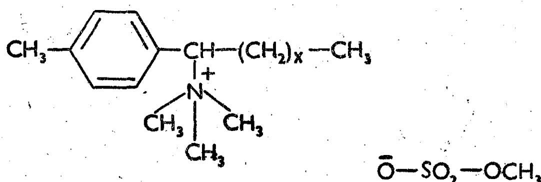
Aseptogenol. Chlorek Benzalkonium. Zephiran.



Biały lub żółtawobiały bezpostaciowy proszek lub kawałki. Zapach ma aromatyczny, smak bardzo gorzki. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu. Wodne roztwory są alkaliczne i przy wstrząsaniu silnie się pienią. Jest to substancja higroskopijna. Na powietrzu i świetle ulega zmianom.

Jest to mieszanina chlorków alkilodwumetylobenzyloamoniowych. Stosuje się go w postaci 1% roztworu do sterylizacji skóry przed operacjami. W położnictwie oraz w leczeniu odparzeń i ran stosuje się 0,05% roztwory. Do sterylizacji instrumentów chirurgicznych używa się roztworu 0,025%, do którego dodaje się 0,5% azotynu sodowego dla uniknięcia rdzewienia przyrządów.

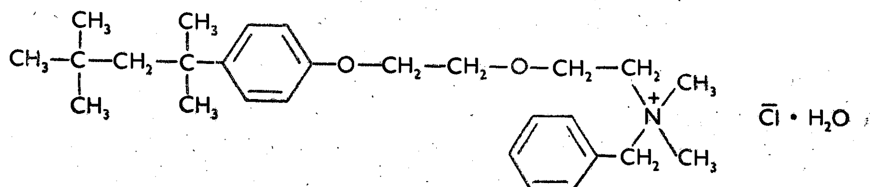
DESOGEN



Mieszanina metylosiarczanów alkilometylofenylotrójmetyloamoniowych. Stosowany jest w postaci 2% roztworu do dezynfekcji rąk, w ginekologii, dermatologii, w chirurgii.

BENZETHONIUM

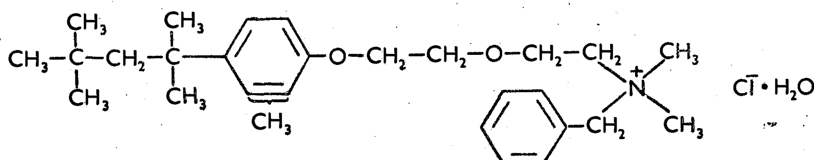
Phemerol. Chlorek benzylodwumetylo-{2-[2-(p-1,1,3,3-czterometylobutylofenoksy)-etoksy]-etylo}-amoniowy.



Bezbarwne kryształy bez zapachu, o bardzo gorzkim smaku. Rozpuszcza się w wodzie, alkoholu, chloroformie. Trudno rozpuszcza się w eterze. Stosuje się go w postaci roztworu 1 : 500 lub 1 : 1000.

DIAPAREN

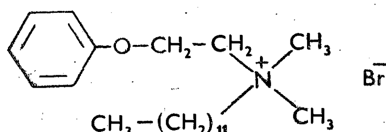
Chlorek metylobenzetoniowy. Chlorek benzylodwumetylo-{-2-[-2-(1,1,3,3-czterometylobutylokrezoksy)-etoksy]-etylo}-amoniowy.



Bezbarwne kryształy bez zapachu, o smaku gorzkim. Łatwo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu.

BRADOSOL

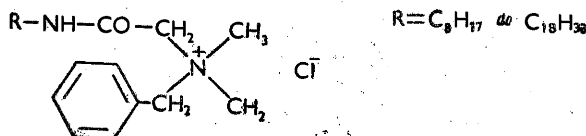
Bromek β-fenoksyetylodwumetylododecyloamoniowy.



Stosowany do dezynfekcji rąk, instrumentów, bielizny; w leczeniu ran, w urologii i ginekologii.

QUARTAMON

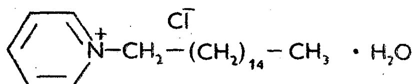
Chlorek alkiloamidometylenodwumetylobenzyloamoniowy.



Stosowany do dezynfekcji rąk, instrumentów, ran. Używa się go w postaci 0,5 do 2% wodnych roztworów. Preparat ten nie powoduje rdzewienia instrumentów.

CEEPRYN

Chlorek cetylopirydyniowy.



Biały proszek o słabym zapachu. Bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie i alkoholu.

Stosuje się go w postaci wodnych roztworów do dezynfekcji skóry w rozcieńczeniu 1 : 100, do dezynfekcji śluzówek w rozcieńczeniu 1 : 5000 i 1 : 10.000.

SKOROWIDZ